

*Aus dem Zentrum für Radiologie
Klinik für Strahlendiagnostik
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Jochen Klose*

*des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg*



NICHT-INVASIVE MESSUNG DER BE- LASTUNGSINDUZIERTEN DURCH- BLUTUNGSÄNDERUNG CRURALER MUSKELGRUPPEN -

*Korrelation der iso- und auxotonen Pedalergometrie mit der quantita-
tiven computerassistierten dynamischen Kernspintomographie*

*Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt
von*

Simon Azzam aus Aachen

Marburg 2011

*Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 13.12.2011*

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. K.J. Klose

1. Korreferent: Prof. Dr. R. Zotz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomische Grundlagen der Muskeldurchblutung	1
1.1.1	Klinische Untersuchungsverfahren zur Durchblutungsmessung	1
1.1.2	Klinisches Erscheinungsbild von Durchblutungsstörungen.....	1
1.2	Physiologie der Muskeldurchblutung.....	2
1.2.1	Lokale und zentral wirksame Regulationsmechanismen der cruralen Durchblutung	2
1.2.2	Einflussfaktoren der Muskelperfusion.....	4
1.3	Verfahren der Durchblutungsmessung	4
1.3.1	Konventionelle Angiographie und DSA.....	4
1.3.2	MR-Angiographie	4
1.3.3	N-Infrarotspektroskopie	6
1.3.4	Venenverschußplethysmographie.....	6
1.3.5	Doppler-Sonographie	7
1.3.6	Duplex-Sonographie	7
1.3.7	PET	7
1.3.8	Stellenwert der bildgebenden Diagnostik der Durchblutung	8
1.4	Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	8
1.4.1	Klinische Relevanz, Therapie und Prognose	8
1.4.2	Hypothesen der Probandenstudie.....	9
1.4.3	Klinische relevante Fragestellung.....	10
2	Material und Methode.....	12
2.1	MR-Pedalo	12
2.2	Probandenkollektiv	13
2.2.1	Probandenauswahl und Einschlusskriterien	13
2.2.2	Ausschlusskriterien	13
2.3	Analysen vor Start der Probandenuntersuchung	15
2.3.1	Elastizitätsanalyse	15
2.3.2	Bewegungsanalyse	16
2.4	Phase I und II	17
2.4.1	Interview	17
2.4.2	Arbeitsplatzvorbereitung.....	18
2.4.3	Probandenvorbereitung	18
2.4.4	Sportphysiologische Datenerhebung	18
2.4.5	Körperfettanalyse	19
2.4.6	Isometrische Maximalkraft	19
2.4.7	Auxotoner 2-minütiger Belastuntest	19
2.4.8	Klinische Untersuchung.....	19
2.4.9	Auswertung und Dokumentation	19
2.5	Phase III und IV	20
2.5.1	Klinische Untersuchung.....	20
2.5.2	MRT-Untersuchung	20

2.6	Datenerfassung und –auswertung.....	22
2.6.1	Dokumentation	22
2.6.2	MRT-Untersuchung	22
2.6.3	Datenauswertung	23
2.7	Statistische Analyse	29
2.7.1	Deskriptive statistische Analyse	29
2.7.2	Explorative Datenanalyse	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Statistische Analyse Phase I und II.....	30
3.1.1	Strukturiertes Interview	30
3.1.2	Körperliche Kenndaten und sportphysiologische Datenerhebung	33
3.2	Phase III und IV	41
3.2.1	Einminütiger auxotoner Stresstest im MRT	41
3.2.2	Kurvenanalyse	43
3.2.3	Körperfett und Washout.....	53
4	Diskussion	54
4.1	Muskelperfusion als Indikator einer pAVK.....	54
4.2	Phase I und II	56
4.2.1	Anamnestisch-klinische Stratifizierung des Patientenkollektivs	56
4.2.2	Sportphysiologische Untersuchung	59
4.3	Phase III und IV	60
4.3.1	Magnetresonanztomographie	60
4.3.2	Kinetische Parameter	60
4.3.3	Nachteile der dynamisch kontrastmittelverstärkten MRT	68
4.3.4	Kontrastmittel	69
4.4	Software-assistierte Analyse mittels Dynavision.....	69
4.5	MR-Pedalo	70
4.6	Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden	72
4.6.1	Konventionelle Angiographie	72
4.6.2	N-Infrarotspektroskopie	72
4.6.3	Venen Verschußplethysmographie.....	72
4.6.4	CT- und MR-Angiographie.....	73
4.6.5	BOLD Magnetresonanztomographie.....	73
4.6.6	Stresstest vs. postokklusiver reaktiver Hyperämie	74
5	Zusammenfassung und Ausblick	75
6	Abkürzungsverzeichnis	78
7	Anhang	80
7.1	Dokumentationsbögen	80
7.1.1	Modifizierter Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität	80
7.1.2	Anamnese	83
7.1.3	Klinische Untersuchung.....	84
7.1.4	Einverständniserklärung Leistungssportler und Normkollektiv	86

7.1.5	Einverständniserklärung Patientenkollektiv	89
7.2	Danksagung.....	91
7.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer	92
8	Literaturverzeichnis	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Pedalgometer MR-PEDALO©.....	12
Abbildung 2	Elastizitätsanalyse.....	16
Abbildung 3	Diagramm der isometrischen Maximal- und Schnellkraftmessung.....	24
Abbildung 4	MRT Abbildung des linken Unterschenkels in Ruhe.....	27
Abbildung 5	Abgeleitete SI-Zeitkurven in Ruhe	27
Abbildung 6	MRT Abbildung des linken Unterschenkels nach Belastung.....	28
Abbildung 7	Abgeleitete SI-Zeitkurven nach Belastung	28
Abbildung 8	Tabakkonsum	31
Abbildung 9	Tätigkeit der Probanden.....	33
Abbildung 10	Boxplot der isometrischen Maximalkraft.....	35
Abbildung 11	Boxplot des 2-minütigen Belastungstests linkes und rechtes Bein.....	37
Abbildung 12	Erste Minute des Belastungstests des linken und rechten Beines	39
Abbildung 13	Zweite Minute des Belastungstests des linken und rechten Beines	40
Abbildung 14	Widerstandsbänder.....	41
Abbildung 15	Einminütiger auxotoner MRT – Stresstest linkes und rechtes Bein	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Datentabelle der Elastizitätsanalyse.....	15
Tabelle 2	Parameter zur Analyse der SI-Kurven	26
Tabelle 3	Einstellung der Messpunkte.....	26
Tabelle 4	Eigenanamnese.....	31
Tabelle 5	Familienanamnese	32
Tabelle 6	Symptomatische Beschwerden	32
Tabelle 7	Körperliche Kenndaten	34
Tabelle 8	Isometrische Maximalkraft	34
Tabelle 9:	Varianzanalyse der isometrischen Maximalkraft.....	35
Tabelle 10	Zweiminütiger auxotoner Belastungstest	36
Tabelle 11	Varianzanalyse des zweiminütigen auxotonen Belastungstests	36
Tabelle 12	Erste Minute des Belastungstests	38
Tabelle 13	Varianzanalyse der ersten Minute des Belastungstests.....	38
Tabelle 14	Zweite Minute des Belastungstests	39
Tabelle 15	Varianzanalyse der zweiten Minute des Belastungstests	39
Tabelle 16	Auxotoner MRT – Stresstest	42
Tabelle 17	Varianzanalyse des auxotonen MRT – Stresstests.....	42
Tabelle 18	Musculus tibialis anterior in Ruhe	44
Tabelle 19	Musculus tibialis anterior nach Belastung	44
Tabelle 20	Maximum intensity to time ratio des Musculus tibialis anterior	45
Tabelle 21	Time to peak des Musculus tibialis anterior	45
Tabelle 22	Peak enhancement des Musculus tibialis anterior.....	45
Tabelle 23	Mean transit time des Musculus tibialis anterior.....	46
Tabelle 24	Integral des Musculus tibialis anterior	46
Tabelle 25	Washout des Musculus tibialis anterior	46
Tabelle 26	Musculus gastrocnemius medialis in Ruhe.....	47
Tabelle 27	Musculus gastrocnemius medialis nach Belastung.....	47
Tabelle 28	Maximum intensity to time ratio des Musculus gastrocnemius medialis	48
Tabelle 29	Time to peak des Musculus gastrocnemius medialis	48
Tabelle 30	Peak enhancement des Musculus gastrocnemius medialis	48
Tabelle 31	Mean transit time des Musculus gastrocnemius medialis.....	49
Tabelle 32	Integral des Musculus gastrocnemius medialis.....	49
Tabelle 33	Washout des Musculus gastrocnemius medialis	49

Tabelle 34	Musculus peroneus in Ruhe.....	50
Tabelle 35	Musculus peroneus nach Belastung.....	50
Tabelle 36	Maximum intensity to time ratio des Musculus peroneus	51
Tabelle 37	Time to peak des Musculus peroneus	51
Tabelle 38	Peak enhancement des Musculus peroneus	51
Tabelle 39	Mean transit time des Musculus peroneus	52
Tabelle 40	Integral des Musculus peroneus.....	52
Tabelle 41	Washout des Musculus peroneus.....	52
Tabelle 42	Effekt des Körperfettanteils auf das Washout Verhalten der Unterschenkelmuskeln	53

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen der Muskeldurchblutung

1.1.1 Klinische Untersuchungsverfahren zur Durchblutungsmessung

Es bestehen sowohl geeignete invasive als auch nicht-invasive Untersuchungsverfahren zur Quantifizierung der Ruhemuskeldurchblutung und der Durchblutungsreserve bei Belastung. Die Angiographie als Goldstandard ist seit langem und die Duplex-Sonographie seit fast zwei Jahrzehnten zur Selektion von Patienten mit interventionspflichtigen Gefäßstenosen eingeführt und behauptet sich mit Einschränkungen gegenüber der direkten intravasalen Druckmessung. Das klinische Problem besteht darin, die prognostisch wichtige Einschätzung der Durchblutungsreserve bzw. der Reservekapazität unter standardisierten Bedingungen möglichst nicht-invasiv und reproduzierbar direkt im ischämisch bedrohten Muskelkompartiment zu erfassen. Morphologisch orientierte Verfahren haben kein adäquates Substrat und funktionelle Verfahren scheitern bis dato an Spezifität und Patienten-Compliance. Invasive und nicht-invasive Untersuchungsverfahren beziehen sich auf klinisch-phänomenologische Kriterien (schmerzfreie Gehstrecke auf dem Laufband, Pulstatus, Lagerungstest, sensomotorisches Defizit), kreislaufphysiologische Parameter (Doppler-Untersuchung, Duplex-Sonographie), Beurteilung der Mikrozirkulation (transcutane Sauerstoffpartialdruckmessung, Kapillarmikroskopie) und morphologische Kriterien.

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild von Durchblutungsstörungen

Die häufigste Ursache für Schmerzen der unteren Extremität bleibt die Atherosklerose der großen und mittelgroßen Arterien. Dennoch können auch diabetesinduzierte mikrovaskuläre Erkrankungen, arterielle Embolien und nicht atherosklerotische vaskuläre Erkrankungen Schmerzen der unteren Extremitäten verursachen (*Messina et al. 2002*). Jedoch besteht bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit keine sichere Korrelation zwischen dem Ausmaß der proximalen Gefäßstenosierung und der Durchblutungsreserve der abhängigen Muskelgruppen. Bei Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie können ausgeprägte sensomotorische und nutritive Defizite der distalen unteren Extremität vorliegen, ohne dass sich angiographisch relevante Gefäßstenosen oder klinisch fassbare Defizite der Extremitätenpulse nachweisen lassen. Umgekehrt können hämodynamisch signifikante Stenosen der Beinarterien durch kollateralen Fluss und/oder angepasstes Patientenverhalten kompensiert werden bzw. klinisch inapparent bleiben. Dieses Phänomen beruht auf der Tatsache, dass die Ruhedurchblutung der Muskulatur um ein Vielfaches geringer ist, als die Arbeitsdurchblutung. Erst wenn die „Durchblutungsreserve“ der Skelettmuskulatur ausgeschöpft bzw. pathologisch vermindert ist,

kommt es zum Missverhältnis zwischen Durchblutungsbedarf und –angebot, was zum Symptom der Claudicatio führt. Chronische Durchblutungsstörungen führen zu morphologischen und metabolischen Veränderungen der betroffenen Muskulatur. Während bei Normalpatienten die drei Myosin-isoformen nachweisbar sind, kommt es mit steigendem klinischen Schweregrad der pAVK zuerst zum Verlust des schnellen Myosin IId und folgend des intermediären Myosin IIa. Das langsame, stressresistente Myosin I überwiegt deutlich. Das erklärt warum eine alleinige, erfolgreiche Behandlung der Stenose nicht das Durchblutungsproblem des chronischen pAVK-Patienten beseitigen kann. Andererseits wirkt sich Training nicht oder nur wenig auf den Druckgradienten wie den Dopplerstaudruck oder die Ruhedurchblutung aus, da die Hämodynamik in den großen Gefäßen nicht verändert wird. Postulierte und teilweise bewiesene Effekte sind bessere Koordination und Geheffizienz, bessere Blutflussdistribution, Kollateralisierung und schnellere Reperfusion nach Belastung, geringere Ischämieeffekte und verbesserter Stoffwechsel (Steinacker *et al.* 2002).

1.2 Physiologie der Muskeldurchblutung

1.2.1 Lokale und zentral wirksame Regulationsmechanismen der cruralen Durchblutung

Es ist bekannt, dass der Skelettmuskel über eine sogenannte „Durchblutungsreserve“ verfügt, die ihn in die Lage versetzt bei Arbeit, die Durchblutung bedarfsadaptiert um ein Vielfaches zu steigern (Katz *et al.* 2000, Piiper 2000). Die Durchblutungsreserve der Unterschenkelmuskulatur wird als Differenz zwischen der Durchblutung in Ruhe und definierter Belastung (Pedalergometrie) betrachtet. Die maximale Durchblutung der Skelettmuskulatur, z.B. des M. quadrizeps femoris, kann dabei das ca. 20fache der Ruhedurchblutung betragen. Die parallele Durchblutungszunahme und die O₂-Sättigungsabnahme während der Muskelarbeit belegen, dass Blutfluss und oxidativer Stoffwechsel gekoppelt sind. Die erhöhte vaskuläre Leitfähigkeit und der Anstieg des mikrovaskulären Hämoglobinvolumens belegen die Vasodilatation. Sofort nach Beginn von Muskelarbeit, egal welcher Art, erfolgt ein initialer Durchblutungsanstieg. Im Anschluss an diesen schnellen und uniformen Durchblutungsanstieg kommt es zu Korrekturen der Durchblutung, welche intensitätsabhängig abnimmt, stagniert oder ansteigt. Im Einzelnen sind Steuerung und Regelkreise der lokalen Durchblutungsregulation und die Mechanismen der zeitlich und räumlich differenzierten Durchblutungsanpassung in der arbeitenden Muskulatur bis dato nicht schlüssig geklärt. Bei zunehmender Belastung kommt es zur Kopplung von Durchblutung (Antransport) und Sauerstoffverbrauch (Verstoffwechselung). Eine Schlüsselrolle bei der Durchblutungsregulation scheint das Endothel einzunehmen. Über endotheliale Zell-Zell

Kommunikation können von terminalen Arteriolen ausgehende Vasodilationen in weniger als einer Sekunde zu proximalen Arterien aufsteigend weitergeleitet werden. Zusätzlich besteht Unklarheit über die Koordination von motorischer Einheit und vaskulärer Einheit. Weiter kann eine schnelle Durchblutungsanpassung über mechanische Effekte (myogene Reaktion, NO_x, rheologische Veränderungen) erfolgen. Auch Acetylcholin als parakrine Substanz und K⁺-Ionen könnten als Triggersignale für die Vasodilatation bei der Kopplung von Stoffwechsel und Durchblutung dienen (Leyk 1999). Muskelarbeit, d.h. sowohl statische als auch dynamische Belastung, löst eine autoregulatorisch hämodynamische Anpassung aus. Diese bedarfsadaptierte Durchblutungssteigerung stellt einen ausreichenden Antransport von Sauerstoff zum Muskel sicher. Zusätzlich wird die Stoffwechselkapazität des Muskels für Sauerstoff durch eine Reihe von Gefäßfaktoren wie Durchmesser und Länge, Metaboliten und rheologische Faktoren wie Viskosität und Hämatokrit beeinflusst. Eine Art „peripherer Feed Forward-Mechanismus“ versetzt den arbeitenden Muskel bei Belastungsbeginn als „myogene Antwort“ in wenigen Sekunden in die Lage, sich einen Großteil der notwendigen Mehrdurchblutung gewissermaßen selbst zu beschaffen. Eine zentrale Bedeutung hat dabei das Endothel, welches bei submaximaler Arbeit durch Scherkräfte stimuliert wird und für eine aufsteigende Vasodilatation sorgt. Erst im Anschluss an den initialen Durchblutungsanstieg kommt es zu Korrekturen, die je nach Arbeitsintensität zur Abnahme, Stagnation oder Anstieg der Durchblutung führen. Die Perfusion der arbeitenden Skelettmuskulatur ist das Ergebnis einer dynamischen Balance zwischen metabolischer Vasodilatation, sympathischer Vasokonstriktion und Effekten der Muskelpumpe. Die Vasodilatation erleichtert die Sauerstoffversorgung bei steigendem metabolischen Bedarf, während die Vasokonstriktion den arteriellen Blutdruck aufrecht erhält. (Volianitis et al. 2002). Mittels kollateraler Vasokonstriktion kann es auch zur Umverteilung des Blutvolumens in die arbeitende Muskulatur kommen, was eine Überperfusion nicht arbeitender Muskelanteile verhindert. Letztlich scheint diese dynamische Balance sowohl von der Intensität der Gesamtarbeit, bestehend aus multiplen kontrahierenden Muskeln, als auch der Fähigkeit den kardialen Ausfluss zu steigern, abhängig zu sein. Während bei Belastungen geringer Intensität der Sauerstofftransport mittels Vasodilatation priorisiert wird, ist während intensivem Ganzkörpertraining die Blutdruckregulation und daher die Vasokonstriktion von Bedeutung. Zwei Mechanismen sind vermutlich für die Blutdruckregulation zuständig; a) ein Einfluss des Zentralnervensystems „Central Command“ und b) ein Muskel Chemoreflex. Die Antwort des arteriellen Barorezeptors zielt darauf hinaus, über die Äste des autonomen Nervensystems, den arteriellen Druck wieder auf den vom Zentralnervensystem gesetzten Sollwert zurückzuführen. Die Auswirkungen der Barorezeptorantwort sind Reflextachykardie und systemische Vasokonstriktion. Unter gewissen Umständen scheint die Vasokonstriktion, die für die Aufrechterhaltung des arteriellen Druckes vonnöten ist, die Vasodilatation aufzuheben, welche für die Sauerstoffversorgung und sogar Verwertung gebraucht wird. Die relativen Beiträge von

zentralen gegenüber peripheren Faktoren zur Modulation des Blutflusses sind aber immer noch umstritten.

1.2.2 Einflussfaktoren der Muskelperfusion

Diese allgemeinen physiologischen Regulationsmechanismen der Muskeldurchblutung und Durchblutungsreserve unterliegen auch einigen veränderlichen Faktoren. Dazu gehören Konstitution, Kondition, körperliche Leistungsfähigkeit und Morbidität sowie das Alter. Wie bereits oben beschrieben, sind morphologische und metabolische Veränderungen durch körperliches Training oder Krankheit möglich, aber auch im Alter verringert sich der maximale crurale muskuläre Blutfluss. Dies könnte durch einen geringeren peripheren Perfusionsdruck, durch einen erhöhten Fettgehalt der Beinmuskulatur mit steigendem Alter oder durch einer limitierten Belastungskapazität bedingt sein (*Agner 1984*). Fest steht, dass sowohl das zentrale als auch periphere Regulationssystem im Alter nachlässt (*Lawrenson et al. 2003*).

1.3 **Verfahren der Durchblutungsmessung**

Eine Vielzahl von unterschiedlichen Verfahren und Messmethoden zur peripheren Muskelperfusionsmessung werden in der Forschung und Diagnostik angewandt. Im Fall der pAVK wird die bildgebende und apparative Diagnostik vorwiegend dazu eingesetzt, den Befund zu dokumentieren, den Schweregrad einzuschätzen, die Art der Therapie zu planen und den Verlauf zu kontrollieren (*Creutzig et al. 1991*).

1.3.1 Konventionelle Angiographie und DSA

Die intraarterielle Kontrastmittelapplikation in digitaler Subtraktionstechnik oder konventioneller Blattfilmangiographie ermöglicht eine suffiziente Darstellung sämtlicher Gefäße. Dies ist bei fortgeschrittener pAVK mit schwerer Symptomatik und oder trophischen Störungen für die weitere Therapieplanung bei lumenerweiternden und revaskularisierenden Eingriffen nötig, sofern nicht eine perkutane transluminale Angioplastie duplexsonographisch als geeignete Therapie bestimmt wird (*Creutzig et al. 1991*).

1.3.2 MR-Angiographie

Mehrere verschiedene MR-Angiographie Techniken werden zur Darstellung der Arterien verwendet. Dazu gehören die Black-blood Darstellung, Phasenkontrast Darstellung, Time-of-flight Darstellung und die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie. Die kontrastmittelverstärkte

MR-Angiographie ist die am weitesten verbreitete Methode, da sie schnell und robust ist (*Tatli et al. 2003*).

1.3.2.1 Black-Blood Darstellung der Gefäße

In konventionellen und schnellen spin-echo Sequenzen stellt sich fließendes Blut Signalarm, also schwarz dar, während Fettgewebe sich hell und Muskelgewebe sich grau darstellt. Dieser Kontrast kann vorwiegend dazu genutzt werden um intraluminale oder murale Veränderungen, wie atherosklerotische Plaques oder Wandverdickungen, festzustellen. Allerdings handelt es sich bei der Black-blood Technik um eine Ergänzung zu anderen Darstellungsmethoden, zumal auch die Zeiteffizienz der Bildgebung geringer ist (*Tatli et al. 2003*).

1.3.2.2 Phasenkontrast Darstellung

Diese Methode ist besonders dazu geeignet, den Blutfluss zu quantifizieren und in vielen klinischen Bereichen die physiologischen Eigenschaften des Blutflusses auszuwerten. In der Phasenkontrast-Technik wird die messbare Phasenverschiebung sich bewegend Spins im Blut mit der des stationären umliegenden Gewebes mittels bipolar Gradienten verglichen, um so die Flussgeschwindigkeit zu bestimmen. Dabei werden höhere Flussgeschwindigkeiten durch eine höhere Signalintensität repräsentiert. Die Kenntnis der Querschnittsfläche eines Gefäßes erlaubt so die Berechnung des quantitativen Blutflusses, sowohl im Hinblick auf Volumen als auch Geschwindigkeit. Dennoch hat dieser Ansatz der MR-Angiographie keine breite Akzeptanz gefunden. Dies liegt darin begründet, dass aufgrund von Problemen mit Leerräumen in Bereichen von Flussturbulenzen, langen Untersuchungszeiten und nicht richtungsselektiver Darstellung von Gefäßen, zu Überlagerungen kommen kann. Von Vorteil ist, dass bei der Untersuchung kein Kontrastmittel erforderlich und auch langsamer Fluss in der Gefäßperipherie gut darstellbar ist, wobei die Signalintensität, wie erwähnt, von der Flussgeschwindigkeit abhängig ist (*Tatli et al. 2003*).

1.3.2.3 TOF MR-Angiographie

Die Time-of-flight Technik beruht auf dem Phänomen der Verstärkung von Spins beim Einströmen in einen partiell gesättigten Abschnitt. Diese ungesättigten Spins haben ein höheres Signal als das umgebende stationäre Gewebe, wodurch sich das Blut hell darstellt. Obwohl die TOF MR-Angiographie kein Kontrastmittel erfordert und bei hoher räumlicher Auflösung eine richtungsselektive Flussdarstellung ermöglicht, wurde sie für viele Anwendungsbereiche durch die kontrastmittelverstärkte MR-Angiografie ersetzt. TOF Darstellungen der Extremitäten sind zeitaufwendig und es kommt bei großen Untersuchungsvolumina zu Sättigungsproblemen.

Weiterhin gibt es Bildartefakte und Signalverluste durch turbulenten und retrograden Fluss oder durch Phasenverschiebung innerhalb des Voxels (*Tatli et al. 2003*).

1.3.2.4 Dynamisch-kontrastmittelverstärkte MR Angiographie

Mit dieser Technik erreicht man eine hohe räumliche Auflösung in viel kürzerer Zeit und mit weniger Bildartefakten als mit anderen MR Angiographie Techniken. Hier wird der T1-Relaxation verkürzende Effekt des Gadolinium-basierenden Kontrastmittels genutzt. Die Signalintensität und die Bildqualität sind abhängig von der intraarteriellen Kontrastmittelkonzentration, weshalb eine exakte Koordination von Sequenzstart und Injektion des KM Bolus erforderlich ist (*Tatli et al. 2003*).

1.3.3 N-Infrarotspektroskopie

Die N-Infrarotspektroskopie ist eine nicht-invasive Technik, welche die O₂ Sättigung des Muskels und Veränderungen des Hämoglobinvolumens misst. Dabei durchdringt das kurzwellige nahe Infrarotlicht biologisches Gewebe und erlaubt so die Erkennung von Veränderungen der spezifischen chromophoren Konzentrationen im Gewebe. Primär geht das NIR-Spektroskopie Signal aus der Absorption des Lichtes in Arteriolen, Kapillaren und Venulen hervor. Durch Verwendung eines lichtabsorbierenden Tracers kann unter Anwendung des Fickschen Gesetzes der Blutfluss gemessen werden (*Boushel et al. 2000*).

1.3.4 Venenverschußplethysmographie

Bei dieser Technik wird an dem Bein, in welchem der Blutfluss gemessen werden soll, eine Druckmanschette an der Basis befestigt. Die Manschette wird aufgepumpt bis der Druck über dem venösen und unter dem diastolisch arteriellen Druck liegt. Die Folge ist eine stetige Zunahme des Beinvolumens durch den gehinderten Abfluss bei bestehendem ungestörten Einstrom. Diese Volumenänderung kann auf verschiedene Weisen gemessen werden. Erstens kann in einer Wasserwanne durch Wasserverdrängung der Pegelstand ermittelt werden (Wasser Plethysmographie), zweitens kann eine weitere Druckmanschette mit geringerem Druck distal der ersten aufgepumpt werden (Luft Plethysmographie), und drittens kann ein mit Quecksilber gefülltes Röhrchen um den Oberschenkel platziert werden. Bei letzterem kommt es durch Änderung im Durchmesser des Beines zu einer Alteration des elektrischen Widerstandes im Quecksilber, welches durch eine Widerstandsbrücke aufgezeichnet werden kann (*Clement 1979*).

1.3.5 Doppler-Sonographie

Bei diesem wichtigen Verfahren der nicht-invasiven Durchblutungsmessung nutzt man die von Christian Doppler beschriebene Frequenzverschiebung akustischer Wellen bei der Reflektion von bewegten Objekten, um den Blutfluss zu beurteilen. Bei der Doppler-Sonographie werden eingestrahlte Ultraschallwellen von sich im Blutstrom bewegenden Erythrozyten reflektiert. Abhängig von der Strömungsrichtung und der Geschwindigkeit liegt die Frequenz der reflektierten Schallwellen zu einem geringen Teil höher oder niedriger als das Ausgangssignal. Für die Berechnung dieses so genannten Dopplershifts sind ebenfalls die Schallgeschwindigkeit im Gewebe, die Ausgangsfrequenz und der Winkel zwischen Schallachse und Gefäß wichtig. Der Dopplershift ist bei diesen Sendefrequenzen hörbar und erlaubt so eine qualitative, nicht jedoch quantitative Aussage über den Blutfluss. Bei der Diagnostik und der Verlaufskontrolle der pAVK ist die Dopplersonographie von entscheidender Bedeutung.

1.3.6 Duplex-Sonographie

Bei der Duplexsonographie handelt es sich um eine Kombination aus B-Bildsonographie und Dopplersonographie. Dieses nicht-invasive Verfahren ermöglicht sowohl quantitative Aussagen über den Blutfluss als auch die morphologische und topographische Darstellung der zu untersuchenden Gefäße. Geringgradige Wandveränderungen, wie Plaques und Wandverdickungen, lassen sich mit der B-Bildsonographie gut erfassen. Hingegen können mittel- und höhergradige Veränderungen besser mit der Dopplersonographie dargestellt werden (*Creutzig et al. 1991*).

1.3.7 PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein Bildgebendes Verfahren, welches dreidimensionale Abbildungen erzeugt oder funktionelle Prozesse im Körper darstellen kann. In den Körper injizierte Radionuklide emittieren Positronen, die nach Kollision mit Elektronen zwei Gammaphotonen in entgegengesetzter Richtung aussenden und von einem Detektor registriert werden. Positronen-Emissions-tomographische Messungen mithilfe von z.B. H_2^{15}O als Tracer ermöglichen eine Untersuchung der Perfusionsdistribution zwischen verschiedenen Geweben oder innerhalb eines Gewebes. Durch verschiedene Tracer können noch weitere physiologische Parameter, wie zum Beispiel der Glucosemetabolismus, untersucht werden.

1.3.8 Stellenwert der bildgebenden Diagnostik der Durchblutung

In der radiologischen Diagnostik werden Bilddaten akquiriert, um Lokalisation und Ausmaß krankhafter Veränderungen zu beurteilen. Die überlagerungsfreie Darstellung mit modernen Schnittbildverfahren (Computertomographie CT, Magnetresonanztomographie MRT) ist dabei besonders wichtig, um krankhafte Veränderungen zu lokalisieren, um die Therapieplanung zu unterstützen oder den Therapieerfolg zu kontrollieren. Obgleich die pAVK gut zu diagnostizieren ist, z.B. durch die Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke oder der Dopplerdrücke in den Beinarterien, ist die Erhebung objektiver Daten zur Muskeldurchblutung schwierig. Objektive Daten sind dazu geeignet, um ausreichend verlässlich vorherzusagen, welche Behandlungsmethode den besten Erfolg verspricht (*Preim et al., 2003*). Viele krankhafte Veränderungen lassen sich aber nicht allein durch statische Bilder beurteilen, sondern erfordern zusätzlich die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs. Beispiel ist die Quantifizierung des Blutflusses. Bei anderen präklinischen Veränderungen sind für die Diagnostik nicht nur der zeitliche Verlauf, sondern auch Provokationstests nötig, um ein asymptomatisches Krankheitsbild sichtbar werden zu lassen.

1.4 **Ziel und Fragestellung der Arbeit**

Ziel des Forschungsvorhabens ist die Entwicklung von Softwareassistenten (SWA), die in der computerunterstützten Auswertung dynamischer kontrastmittelverstärkter Kernspintomographien des Unterschenkels die Darstellung und quantitative Messung der Unterschenkeldurchblutung vor und nach definierter Muskularbeit ermöglichen.

1.4.1 Klinische Relevanz, Therapie und Prognose

Die klinische Relevanz des Forschungsvorhabens beruht auf der Prävalenz der arteriellen Verschlusskrankheit, ihrer langzeitigen internistisch-konservativen Behandlungspflicht mit teils akut chirurgisch-radiologischer Interventionsnotwendigkeit, der Identifikation von asymptomatischen Risikopatienten und ihren präventivmedizinischen Chancen sowie der Qualitätssicherung und Erfolgskontrolle spezieller Pharmakotherapien.

Die Prävalenz der arteriellen Verschlusskrankheit beträgt 10 % der Bevölkerung älter als 60 Jahre und wird voraussichtlich auf 22 % der Bevölkerung im Jahre 2040 ansteigen.

- 2/3 haben Beschwerden bereits bei einer Gehstrecke von ca. 50 m

- 1/3 hat Beschwerden bei üblichen häuslichen Gehstrecken
- Maximale Gehgeschwindigkeit 1,5 bis 3 km/h normal ca. 6 km/h
- Co-Morbidität (» NYHA Class III CHF)

Patienten mit gesicherter pAVK haben im Vergleich zu Gleichaltrigen ein 4 bis 6-fach erhöhtes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Die pAVK ist ein unabhängiger Risikofaktor u.a. für KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Aneurysmen, Diabetes und Hypertension. Patienten mit pAVK sind zu 50 % symptomatisch, darunter auch jene jünger als 55, die aufgrund einer Claudicatio Behandlung suchen und von denen 38 % körperlich so stark behindert sind, dass sie Fremdhilfe benötigen. (Becker et al. 2002)

Aus Sicht von Prävention, Therapie und Rehabilitation kommt der Entwicklung eines Diagnoseverfahrens hohe Bedeutung zu, welches nicht wie die invasiven endoskopisch-radiologischen Kathetertechniken primär morphologisch orientiert ist, sondern vor allem eine funktionsbezogene quantitative Information über die Durchblutung direkt auf der Ebene des Zielorgans, der ischämiebedrohten Muskulatur, ermöglicht. Der Nutzen eines derartigen nicht-invasiven Diagnoseverfahrens käme nicht nur PAOD-Patienten zugute, sondern schließt auch Kollektive aus der internistischen, traumatologischen und chirurgischen Rehabilitation bis hin zu Personengruppen im muskulären Aufbautraining ein (Izquierdo-Porrera et al. 2000, Katzel et al. 2000, Pancera et al. 1995, Shaskey et al. 2000)

1.4.2 Hypothesen der Probandenstudie

Die Signalintensitätsmessungen in der Studie stützen sich auf das pharmakokinetische Verteilungsprinzip von Substanzen, die sich aus dem Intravasalraum in den Extrazellularraum verteilen und dort aufgrund des organ- bzw. kompartmenttypischen feingeweblichen Aufbaus bestimmte Gradienten erreichen (Degani et al. 1997). Das kernspintomographische Kontrastmittel Magnevist® (Gd-DTPA = Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic-acid) diffundiert durch die Gefäßwand und führt zu einer messbaren, ortskodierten Signaländerung, sowohl in den zu- und abführenden Gefäßen, als auch in den abhängigen Organen, d.h. den einzelnen Muskelgruppen des Unterschenkels. Verteilung und Gradient werden entscheidend durch die Menge und Applikationsform des Medikaments (Kontrastmittel), die systemische und lokale Hämodynamik, die Makro- und Mikroanatomie der Gefäße, die Kapillardichte und –aufbau bzw. deren Schädigung und physikochemische Eigenschaften des Pharmakons bestimmt.

Der Nachweis eines messbaren Effekts (Signalintensität), der mit der Durchblutung der cruralen Muskulatur in Beziehung gesetzt werden kann, und der Nachweis einer durchblutungsabhängigen Änderung dieses Effekts (Differenz der Signalintensitäten) führt zu folgender Hypothese für die geplante explorative Beobachtungsstudie:

1. Die kontrastmittelverstärkte dynamische Kernspintomographie des Unterschenkels ermöglicht mit Hilfe der Software DynaVision© die quantitative Messung der Unterschenkeldurchblutung mittels Surrogaten aus der Analyse von SI-Kurven
2. Datensätze aus der dynamischen Kernspintomographie sind geeignet, intraindividuelle Durchblutungsunterschiede der Unterschenkelmuskulatur vor und nach definierter Belastung mit dem MR-PEDALO©, d.h. die Durchblutungsreserve, darzustellen und quantitativ zu beschreiben.
3. Für gesunde Probanden kann ein Erwartungswert der Durchblutungsreserve angegeben werden.
4. Probanden mit unterschiedlichem Muskelstatus, d.h. individueller Disposition durch Alter, Geschlecht, Trainingszustand etc., haben eine Durchblutungsreserve, die im interindividuellen Vergleich zu unterschiedlichen Erwartungswerten führt.
5. Die Abweichungen vom Erwartungswert korrelieren mit den Stratifizierungsmerkmalen aus Referenzuntersuchungen (transcutane Sauerstoffmessung, Dopplerdruckmessung, Verschlussplethysmographie, Knöchel-Arm-Index).

1.4.3 Klinische relevante Fragestellung

Die aus der Literatur zusammengetragenen Konzepte zur cruralen Muskeldurchblutung (*Beere et al. 1999, Bradshaw 2000, Herzog 1996, Hussain 1997, Hutter et al. 1999, Kuchar et al. 1972, Leyk 1999, Sawka et al. 2000, Schmid-Schonbein 1988, Schmidt 1999, Sunder-Plassmann et al. 1981, Walder et al. 1996, Yang et al. 1995*) und die intensive Kollaboration mit der Arbeitsgruppe aus dem Lehrstuhl Physiologie der RWTH Aachen (Direktor Prof. Dr. Hans-Holger Schmid-Schönbein), dem Institut für Sportmedizin und Trainingswissenschaften der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. Hans-Martin Sommer) sowie Herrn PD Dr. Dr. Dieter Leyk (Leiter des Zentralen Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Koblenz) haben zu folgenden zentralen Forschungsfragen geführt:

- Wie unterscheiden sich die SI-Kurven als Surrogat der Muskeldurchblutung in Abhängigkeit vom individuellen Muskelstatus, d.h. Trainingszustand, Alter, Geschlecht etc.?
- Lässt sich mit Hilfe der Pedalergometrie als Belastungstest gekoppelt an die dynamische Kernspintomographie eine weitere Stratifizierung des Probandenkollektivs durchführen?

- Welche der mit DynaVision© quantifizierbaren Kurvenparameter sind für die Stratifizierung von Probanden geeignet?

Es wird die Hypothese verfolgt, dass mit Hilfe der standardisierten Muskularbeit eine Stratifizierung der Probandenkollektive möglich ist, die sich sowohl mit Daten der SI-Kurvenanalyse als auch mit Referenzmethoden (transcutane Sauerstoffmessung, Dopplerdruckmessung, Verschlussplethysmographie) korrelieren lässt. Auf Grundlage der (erwarteten) Studienergebnisse könnten weitere klinische Studien aufbauen, die z.B. Medikamenteneffekte direkt am Erfolgsorgan, d.h. der Unterschenkelmuskulatur, nachweisen und ggf. quantifizieren könnten.

2 Material und Methode

2.1 MR-Pedalo

Ein kernspintaugliches Pedalergometer (Abbildung 1) zur Erzeugung einer standardisierten reproduzierbaren Unterschenkel-Muskelarbeit (MR-PEDALO©) ist gemeinsam mit den Feinmechanischen Werkstätten des Klinikums der Philipps-Universität entwickelt und über die TransMIT, Gesellschaft für Technologietransfer mbH, Giessen, am 7.3.2003 zum Patent angemeldet worden. Die seitengetrent individuell unterschiedliche Muskelarbeit (Kraft, Weg und Zeit, Digimax®, Mechatronic GmbH, Hamm i. Westf.) durch alternierende Fußflexion und – extension im Pedalergometer wird elektronisch registriert. Die an den Pedalen des Pedalergometer erzeugten Drehmomente werden mittels Seilzug über Umlenkrollen an elastische Widerstandsbänder und schließlich an eine Kraftmessdose weitergegeben. Durch eine Arretierung im Bereich der elastischen Widerstandsbänder ist eine direkte isometrische Kraftübertragung über den nicht elastischen Seilzug gegen unendlich großen Widerstand möglich. Beim Lösen der Arretierung erfolgt eine auxotone Messung der Pedalbewegungen mit spezifischem Widerstand, welcher abhängig von den zwischengeschalteten elastischen Bändern ist. Diese Bänder sind austauschbar und lassen so auxotone Untersuchungen mit verschiedenen Widerständen zu. Eine normierte Knie- und Sprunggelenkwinkelstellung (30° Flexion im Knie; Neutralposition im Sprunggelenk= 90°) wird durch eine speziell angefertigte Auflage für beide Beine erreicht. Höhenverstellbare Schulterpolster bieten ein Widerlager bei der Plantarflexion.

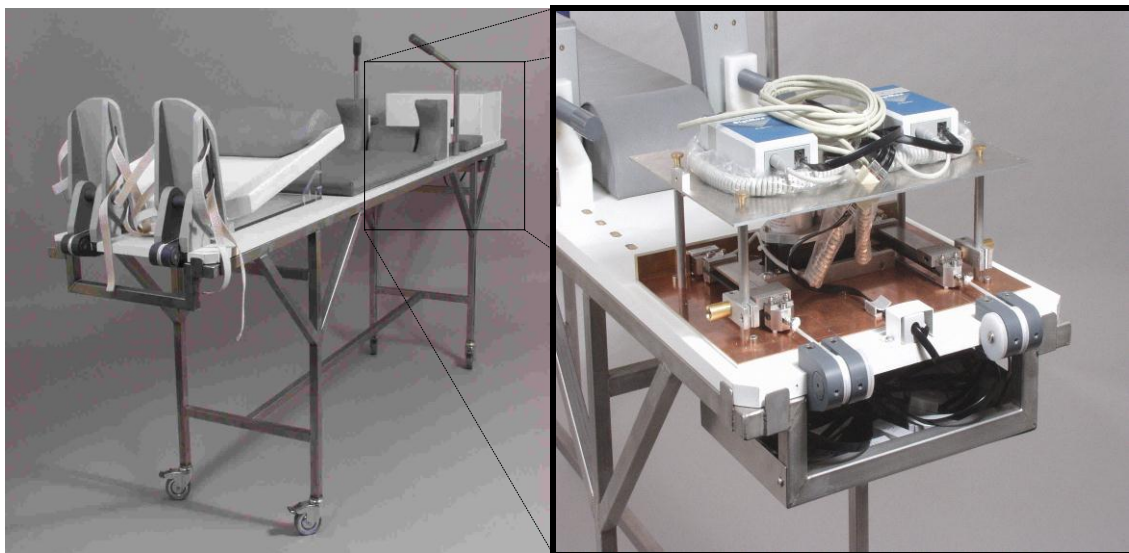


Abbildung 1 Pedalergometer MR-PEDALO©

Auf Transportunterlage (links) und Messeinheit (rechts)

2.2 Probandenkollektiv

2.2.1 Probandenauswahl und Einschlusskriterien

In die Studie werden gesunde Probanden und Patienten eingeschlossen, die sich nach anamnestischen und klinischen Daten in ihrem Aktivitäts- und Trainingszustand unterscheiden. Zur Rekrutierung dienen Angaben zu Lebensstil, körperlicher Aktivität, Trainingszustand („Aktivitätsprofil“) und Krankengeschichte, die aufgrund der geplanten Stichprobengröße keiner konfirmatorischen Analyse zugeführt werden können.

Gruppe 1 (n=11): Leistungssportler mit folgenden Einschlusskriterien:

- mind. 5h wöchentlich leistungsorientiertes Training in Bereichen mit wiederholter intensiver (Vertikal)Sprungbelastung, wie es die Sportarten Basketball, Volleyball erfordern bzw. in der Leichtathletik bei Sprint, Sprung- und Turnbeanspruchung vorliegt

Gruppe 2 (n=14): Normkollektiv mit folgenden Einschlusskriterien:

- kein leistungsorientiertes Sporttreiben, d.h. weniger als 2 h wöchentliche sportliche Aktivität

Gruppe 3 (n=16): Patientenkollektiv mit folgenden Einschlusskriterien:

- Patienten, die unter einer bekannten Arteriosklerose leiden, welche sich durch eine koronare Herzkrankheit (KHK) - z.B. durch einen Herzinfarkt (HI) - oder einer zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (zAVK)- z.B. einem Schlaganfall - manifestiert hat. Zur Rekrutierung dienen Angaben zum individuellen Krankheitsverlauf sowie Angaben zu Lebensstil, körperlicher Aktivität und Trainingszustand („Aktivitätsprofil“).

2.2.2 Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden alle Männer und Frauen, die sich zur Teilnahme an der Studie entscheiden, älter als 18 Jahre sind (medikolegale Aspekte der Aufklärung) und im Rahmen der Probandenrekrutierung durch das Institut für Sportmedizin, bzw. älter als 25 Jahre sind und im Rahmen der Patientenrekrutierung durch die Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie keine Ausschlusskriterien aufweisen. Zusätzlich werden durch den Studienleiter die Kriterien der medizinischen Ein- und Ausschlusskriterien garantiert, insbesondere der Ausschluss von Kontraindikationen zur Durchführung der kontrastmittelverstärkten Kernspintomographie.

Bei Patienten mit unmittelbar vorangegangener Kardangiographie und Stent-Einlage wird ein Sicherheitsintervall von mindestens 14 Tagen zur Magnetresonanztomographie eingehalten. Wichtiges Ausschlusskriterium ist das Vorhandensein einer klinisch manifesten Claudicatio intermittens.

Weibliche Probanden werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Schwangerschaft besteht oder nicht sicher ausgeschlossen werden kann, weibliche Probanden zur Zeit der Kernspintomographie stillen oder allgemein Kontraindikationen für die kernspintomographische Untersuchung bestehen, insbesondere in der Befragung vor der Untersuchung (sog. „Metallanamnese“) das Vorhandensein von metallenen magnetisierbaren Gegenständen im Körper (Herzklappen, Gefäßklipps, Medikamentenpumpen, Metallsplitterverletzungen am Auge, Prothesen) bestätigt wird. Falls die allgemeine Disposition des Probanden die erfolgreiche Durchführung der Studie fraglich erscheinen lässt (z.B. Klaustrophobie, konstitutionell eingeschränkte Lagerungsfähigkeit auf dem MR-PEDALO), kann der Proband nach Einschätzung des Studienleiters von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung zur Studienteilnahme obliegt nach dem Aufklärungsgespräch dem Studienleiter, wenn in der Patientenvorgeschichte auf Medikamente allergisch reagiert wurde oder der Eindruck einer subjektiv eingeschränkten Compliance vorliegt.

2.3 Analysen vor Start der Probandenuntersuchung

2.3.1 Elastizitätsanalyse

Ein Prüfprotokoll der elastischen Ergometerbänder ist im unfallchirurgischen Labor der Philipps-Universität Marburg erstellt worden. Mittels Prüfprogramm „Zug-, Druckprüfung mit Vorzyklen V. 1.00“ und einer speziell entwickelten Haltevorrichtung kann ein Kraftwegdiagramm (Abbildung 2) für die 3 austauschbaren Bänder berechnet werden. Hierbei kommt es zur maximalen Zugbelastung bis zum Zerreißen der Bänder. Anhand der Elastizitätsanalyse erfolgt die Zuordnung der Probanden zu den Widerstandsbändern, welche im Pedalergometer während des 1-minütigen auxotonen Stresstests bei der MRT Untersuchung verwendet wird. Hierzu werden die Elastizitätswerte (N/mm²) der Bänder, dargestellt in Tabelle 1, mit dem Programm Microsoft Excel® prozentual umgerechnet und so die Perzentilen normalverteilter Mittelwerte der Maximalkraft der Plantarflexion aller Probanden bestimmt.

Tabelle 1 Datentabelle der Elastizitätsanalyse

Bandnummer	1	2	3
σ (N/mm ²)	2,472	2,14	3,479
ε (%)	52,59	18,072	20,129
Fmax (N)	432,649	374,518	608,812
Smax (mm)	420,719	144,577	161,034
Steigung (N/mm)	1,028	2,590	3,781
E (N/mm ²)	0,047	0,118	0,173
% von Max E	27,197	68,513	100
Perzentile der normal- verteilten MWFmax (N)	688,9	940,8	1322,39
Bereiche für die Widerstandsbänder (N)	0 bis 688,9	688,9 bis 940,8	940,8 bis 1322,39

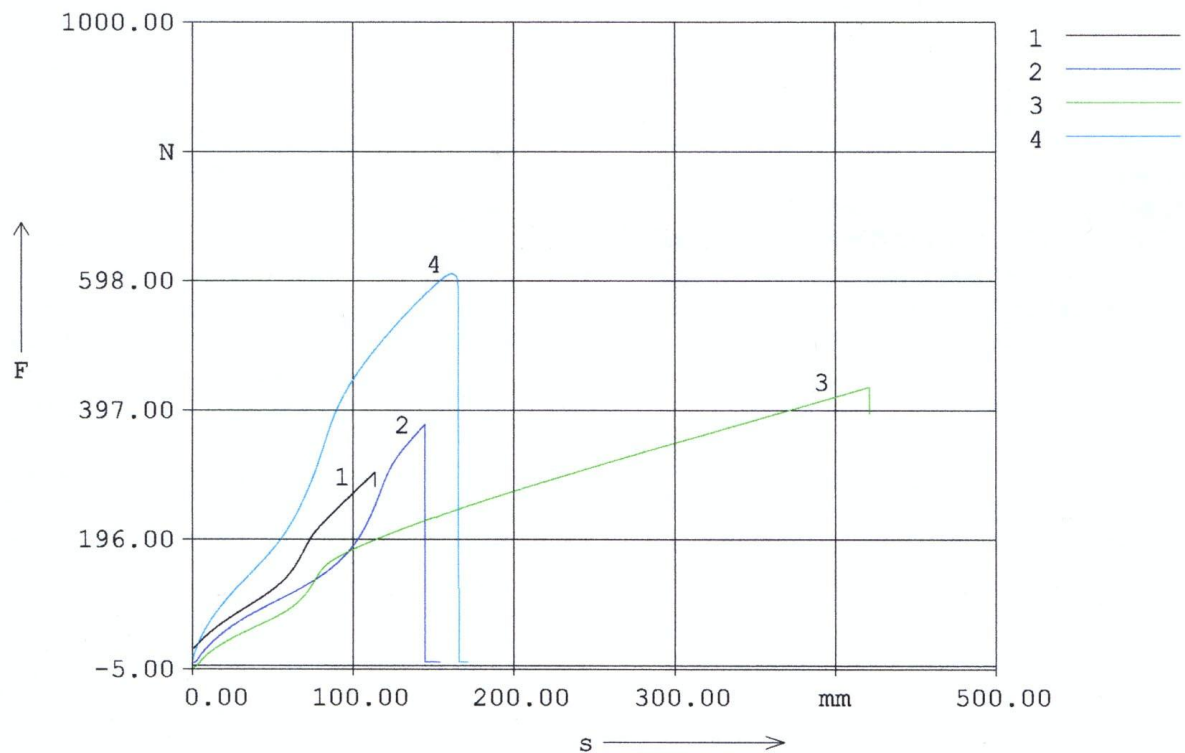


Abbildung 2 Elastizitätsanalyse

Elastizitätsdiagramm aus dem Prüfbericht des unfallchirurgischen Labors. Legende: 1 – Kontrolle, 2 – mittleres Band, 3 – schwaches Band, 4 – starkes Band

2.3.2 Bewegungsanalyse

Im Institut für Sportwissenschaften und Motologie der Philipps-Universität Marburg ist mit Hilfe von Videoaufzeichnung und Spirometrie bei einem Probanden eine Bewegungsanalyse auf MR-PEDALO durchgeführt worden. Spirometrisch wird bei einer 2-minütigen Belastung die systemischen Auswirkungen kontrolliert. Das Ergebnis dieses Versuches zeigt keine messbaren spirometrischen Veränderungen. Von einer systemischen Reaktion mit Veränderung der Respiration wird daher nicht ausgegangen.

2.4 Phase I und II

2.4.1 Interview

2.4.1.1 Modifizierter Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Zur objektiven und standardisierten Erfassung der gesamten gesundheitswirksamen körperlichen Aktivität der Probanden ist ein einfacher, valider und zielgruppenunabhängiger Fragebogen nötig. Diese Voraussetzungen erfüllt der „Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität“, jedoch erfolgt unter Berücksichtigung des Probandenkollektives und mit Hilfe des Institutes für Sportmedizin und Trainingswissenschaften der Philipps-Universität Marburg eine leichte Modifikation desselben. Im strukturierten Interview mit den Probanden werden sowohl Basisaktivitäten als auch Freizeit- und Sportaktivitäten der letzten Wochen ermittelt und alle Zeitangaben in Stunden pro Woche umgerechnet, um die dazugehörigen Punktwerte berechnen zu können. Basisaktivitäten niedriger bis moderater Belastungsintensität aus dem unmittelbaren Tagesverlauf sind z.B. die körperliche Bewegung sowohl im Beruf als auch beim Treppensteigen und der Gartenarbeit. Zu den Freizeitaktivitäten mit ebenfalls eher geringer Belastungsintensität, die hauptsächlich wegen ihres Erlebnis- oder Erholungswertes ausgeführt werden, gehören z.B. Spaziergänge, Tanzen und Kegeln. Bei den Sportaktivitäten handelt es sich um Sportarten im klassischen Sinne, die regelmäßig ausgeführt werden und der Erhaltung oder Verbesserung der persönlichen Fitness dienen. Um jeder Aktivität einen Punktwert zuteilen zu können, wird der energetische Inhalt anhand von METs berechnet (METs oder metabolische Äquivalente gehören zu einem System basierend auf der Menge an Sauerstoff pro Minute, die zur Aufrechterhaltung des Grundumsatzes nötig ist. Ein MET ist gleich dreieinhalb Milliliter Sauerstoff pro Minute und kg Körpergewicht.). Die Punktwerte jeder Aktivität werden zusammengezählt und ergeben so die Gesamtpunktzahl jedes Probanden. In Anlehnung an die Empfehlung zum Bewegungssoll nach Paffenbarger (2000 kcal/Woche Gesamtaktivität) entsprechen weniger als 15 Gesamtpunkte einer nicht ausreichenden Aktivität. Die Gesamtpunkte werden ebenfalls zur Stratifizierung der einzelnen Kollektive verwendet. Die Validierung des Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität erfolgt indirekt über die maximale Sauerstoffaufnahme. Wichtig für die Zielgruppenunabhängigkeit ist die Erfassung der Alltagsaktivitäten, da diese im Mittel 40 % der Gesamtaktivität darstellen und vorwiegend bei älteren und wenig aktiven Probanden den Hauptanteil ausmachen (Frey et al. 1999).

2.4.1.2 Krankengeschichte

Die Anamnese dient vorwiegend der Ermittlung von Ausschlusskriterien, wie z.B. dem Vorhandensein von Gefäßklipps oder Herzschrittmachern, aber auch der Erhebung von manifesten oder latenten Symptomen einer arteriellen Erkrankung, z.B. einer pAVK,

Atherosklerose oder KHK. Diese Informationen sind auch bei der Gruppenzuteilung zu den Kollektiven entscheidend.

2.4.2 Arbeitsplatzvorbereitung

Der zur Datenaufnahme verwendete PC und das Pedalergometer MR-PEDALO werden im Vorfeld über eine Kraftmessdose miteinander verkabelt. Der PC wird hochgefahren und das Programm Digimax gestartet. Es folgt die Eingabe von Gewicht und Körpergröße des Probanden, die Probandennummer und das Untersuchungsdatum in das neue Digimaxprotokoll. Das Widerstandsband Nr. 1, das standardmäßig zur Messung der auxotonen Kraftausdauerfähigkeit verwendung findet, muss ggf. eingebaut werden. Die Zugkraft der Pedalen wird mittels Zugkraftmesser von der Firma H&K(Hahn & Kolb) ermittelt. Vor Ermittlung der isometrischen Maximalkraft gegen unendlichen Widerstand muss ebenfalls die Arretierung festgeschraubt und die zur Kraftübertragung verwendeten Seilzüge angezogen werden.

2.4.3 Probandenvorbereitung

Nach dem strukturierten Interview erfolgt eine Gewichtsbestimmung sowie eine Körperfettanalyse. Dazu stellen sich die Probanden barfuss auf eine Körperfettwaage. Zur Maximalkraft- und Muskelarbeitsmessung werden die Probanden aufgefordert, sich auf das Plantarflexionsergometer zu legen. Die Füße sind an den Pedalen fixiert und es erfolgt eine Justierung der keilförmigen Unterschenkelunterlage zur Normierung der Knie- und Sprunggelenksstellung. Weiterhin wird die Länge der Schulterpolster und Haltegriffe durch die Schraubenverstellung feinabgestimmt, um ein optimales Widerlager für die Plantarflexion zu bieten.

2.4.4 Sportphysiologische Datenerhebung

Die sportphysiologische Untersuchung beinhaltet die Aufnahme eines „Aktivitätsprofils“ des Probanden durch ein strukturiert geführtes Interview, welches die Gruppenzuteilung des Probanden zum Kollektiv „Leistungssportler“ bzw. „Normkollektiv“ begründet.

Es erfolgt die Ermittlung von Muskelleistungsprofilen des Plantarflexoren M. Gastrocnemius (Caput medialis & caput lateralis). Alle Untersuchungen werden liegend mittels des DMS-basierten Plantarflexionsergometers MR-PEDALO© mit normierter Knie- und Sprunggelenkwinkelstellung (30° Flexion im Knie; Neutralposition im Sprunggelenk=90°) durchgeführt, um den Einfluss der Muskellänge des biartikulären M. gastrocnemius auf die isometrische Maximalkraft zu minimieren.

2.4.5 Körperfettanalyse

Gewichtsbestimmung sowie eine Körperfettanalyse werden mittels Körperwaage Tanita Model BF639 durchgeführt. Die so ermittelten Daten werden in das Probandenprotokoll übertragen.

2.4.6 Isometrische Maximalkraft

Zunächst erfolgt in der beschriebenen Ausgangslage ein isometrischer Maximalkrafttest mit beiden Beinen am Pedalergometer. Registriert werden als Standardparameter zur Diagnose der muskulären Leistungsfähigkeit, jeweils für die rechte und linke Seite, die isometrische Maximalkraft, die Explosivkraft, die maximale Impulsgebung (Kraft-Zeitintegral bis zum Kraftmaximum) und der mittlere Impuls bei einer 10-sekündigen Messdauer.

2.4.7 Auxotoner 2-minütiger Belastuntest

Anschließend führen die Probanden in gleicher Position liegend über einen Zeitraum von zwei Minuten eine maximale Anzahl von Plantarflexionen bei auxotonem Messmodus und gleich bleibendem Widerstand durch. Berechnet werden hierbei die mechanische Arbeit und Leistung über den gesamten Messzeitraum als Kenngrößen für die Kraftausdauerfähigkeit.

2.4.8 Klinische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung gehören die Prüfung der peripheren Pulse an Armen und Beinen und die Messung des Blutdrucks nach Riva Rocci an beiden Armen sowie des Dopplerverschlußdrucks der peripheren Arterien beider Beine (Arteria tibialis anterior, Arteria tibialis posterior, Arteria peroneus) in liegender Position. Hautveränderungen, die im Rahmen einer höhergradigen pAVK auftreten können, werden registriert.

2.4.9 Auswertung und Dokumentation

Der Abgriff, der mit dem Pedalergometer erzeugten Drehmomente, erfolgt mit einer Kraftmessdose der Firma Mechatronic (Hagen, Westfalen) und dem zugehörigen Mehrkanalmessplatz Digi-Max. Die abgegriffenen Daten sind als Microsoft Excel® Datei auf einem eigenen PC gespeichert. Diese Firma verfügt über mehrjährige Erfahrung in der Messplatzausrüstung für Muskelfunktionsteste und Kraftanalysen in Klinik und Forschung (<http://www.digimax-mt.de>).

2.5 Phase III und IV

2.5.1 Klinische Untersuchung

Die Erhebung des Pulsstatus, der Blut- und Dopplerverschlussdrücke und der TCP-O₂ Werte erfolgt im angiologischen Labor der medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg. Alle Parameter werden im Liegen nach einer mindestens 5-minütigen Ruhephase erhoben. Der Blutdruck des rechten und linken Armes wird nach Riva-Rocci bestimmt, die Dopplerverschlussdrücke beider Beine werden mit Druckmanschette und Dopplerschallgerät ermittelt. Bei der TCP-O₂ Messung werden Messelektroden beidseitig an Fußrücken und 15 cm unterhalb der Patella angebracht, sowie eine Elektrode am Thorax unterhalb der Clavivula. Gegebenenfalls werden die entsprechenden Areale mittels Einwegrasierer von Haaren befreit. Alle Ergebnisse werden zunächst schriftlich im Dokumentationsbogen festgehalten und anschließend auch elektronisch gespeichert.

2.5.2 MRT-Untersuchung

Die kernspintomographische Untersuchung entspricht mit Ausnahme der Verwendung des Pedalergometers einer institutsüblichen Untersuchung. Insofern sind besondere Risiken oder Komplikationen bei der Untersuchungsdurchführung nicht zu erwarten. Hinsichtlich der Anwendung des Pedalergometers bestehen nur wenig Erfahrungen, da es sich um eine Prototypentwicklung handelt. Alle Probanden werden gebeten, 2 Stunden vor Untersuchung keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen und auf Tabakkonsum zu verzichten, um potentielle Effekte auf den Blutfluss zu limitieren.

Die Untersuchungen erfolgen ausschließlich am Magnetom Expert der Firma Siemens, Erlangen, in der Klinik für Strahlendiagnostik der Philipps-Universität Marburg. In den Vorversuchen hatte sich folgendes technisches Vorgehen bewährt:

Akquisitionsprotokoll dynamische Kernspintomographie

- Gradientenechosequenz FLASH 2D

- TR 100 ms, TE 6 ms

- 10 mm Schichtdicke, simultane Erfassung von 3 Schichten, jeweils 6 cm cranial und 6 cm caudal des größten Unterschenkeldurchmessers

- Messdauer jeweils 8,3 sec, 73 Einzelmessungen jeweils in Ruhe und nach Belastung
- Bolusapplikation von jeweils 0,1 mmol pro kg Körpergewicht Magnevist® gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung über eine 22G-Verweilkanüle in der Cubitalvene
- Injektionsgeschwindigkeit mit Injektomat 2,0 ml/sec

Nach der Ruheuntersuchung (vorangehend: 10-minütige Adaptation durch ruhige Rückenlage im Kernspintomographiegerät) erfolgt eine 1-minütige aktive Plantarflexion und –extension mit vorgegebener Taktfrequenz von zwei Hz. Mit dieser Taktfrequenz wird eine Plantarflexion und –extension jedes Beines einmal pro Sekunde erreicht, sodass in einer Minute jedes Bein sechzig Pedalbewegungen ausführt. Im Anschluss erfolgt eine erneute identische Messreihe nach wiederholter Bolusinjektion, wie oben beschrieben.

2.5.2.1 Probandenvorbereitung

Zur Verabreichung des MRT-Kontrastmittels wird vor der kernspintomographischen Untersuchung eine Verweilkanüle in eine Cubitalvene gelegt und nach Untersuchungsende wieder entfernt. Des Weiteren werden die Probanden aufgefordert Uhren, Kreditkarten und alle weiteren metallischen Gegenstände abzulegen, die im MRT-Gerät entweder beschädigt werden oder zu Bildinterferenzen führen könnten. Das Pedalergometer MR-Pedalo wird auf den MRT-Tisch aufgelegt und die Unterschenkelspule am Gerät installiert. Im Anschluss legen sich die Probanden auf das Pedalergometer und sowohl die Füße als auch die Unterschenkelspule werden fixiert. Zuletzt wird der Injektomat an die Verweilkanüle angeschlossen und den Probanden ein Gehörschutz angelegt. Das Einfahren der Probanden in das Kernspintomographiegerät erfolgt in Rückenlage mit den Füßen zuerst.

2.5.2.2 Arbeitsplatzvorbereitung

Der für die auxotone zweite Messung benötigte PC mit der Digimax-Software zur Datenerfassung und das Metronom als Taktgeber werden bereitgestellt. Dem Laden der Sequenzen gehen noch das Eingeben der Probandendaten in das MRT-Programm voraus. Die Durchführung der MRT Untersuchungen mit der Erstellung der Übersichtsbilder, setzen der Schichten und Kontrastmittel Bolusapplikation erfolgt bei allen Probanden durch dieselbe Person. Während allen MRT Untersuchungen ist immer ein Radiologischer Facharzt anwesend.

2.5.2.3 Auswertung und Dokumentation

Die Visualisierung erfolgt nach Übertragung der anonymisierten Datensätze (Softwaretool AnonymizeVICORA©) von der Konsole des Magnetom Expert Kernspintomographen (Siemens, Erlangen) auf die Workstation ILAB4© (MeVis gGmbH, Bremen), die die selektive Auswertung von SI-Kurven über „regions of interest“ (ROI) und Bildverarbeitung u.a. durch motion correction durch parametrisierte Bilder ermöglicht.

2.6 Datenerfassung und –auswertung

2.6.1 Dokumentation

2.6.1.1 Dokumentationsbogen der körperlichen Aktivität

Siehe Anhang

2.6.1.2 Dokumentationsbogen der Risikofaktoren für eine pAVK

Siehe Anhang

2.6.1.3 Dokumentationsbogen der körperlichen Untersuchung und sportphysiologischen Parameter

Siehe Anhang

2.6.2 MRT-Untersuchung

Die Bilddaten der MRT-Untersuchung werden als Dicom Dateien erfasst und eventuelle unerwünschte Reaktionen oder Bemerkungen schriftlich festgehalten und nach der MRT-Untersuchung in das Case Record File übertragen.

2.6.2.1 Elektronische Speicherung der Daten

Alle Daten der Phasen I-IV werden entweder direkt oder in einem späteren Schritt elektronisch erfasst und gespeichert. Die Bilddaten der MRT-Untersuchung sind als Dicom Dateien sowohl auf speziellen Datenträgern MODs gespeichert als auch auf den ILAB-Rechner transferiert und dort gesichert. Die erzeugten Digimax Daten der isometrischen und der beiden auxotonen Messungen sind auf einem eigens dafür bereitgestellten Rechner gespeichert. Handschriftlich auf

Dokumentationsbögen festgehaltene Daten werden mit Hilfe des Programms SPSS Data Entry Station® in eine Maske übertragen und so ein Case Record File (CRF) aller Probanden angelegt, um die Daten auch elektronisch zu sichern und auszuwerten. Die Erstellung dieser Maske erfolgt mit dem Programm SPSS Data Entry Builder®. Die so gewonnene Datenbank kann sofort im Statistikprogramm SPSS® für Windows aufgerufen und bearbeitet bzw. ausgewertet werden.

2.6.2.2 Datensicherheit und Datenschutz

Aufgrund der Datenschutzbestimmungen erfolgt zu Beginn der Studie eine Zuteilung aller Probanden einem zufallsgeneriertem vierstelligen Schlüssel über ein Anonymisierungsprogramm, der bei allen weiteren Schritten als Kennung verwendet wird. Eine Datei mit den Zuordnungen wird als Probandenliste im Officeprogramm Microsoft Excel® erstellt. Sowohl im CRF als auch in den Softwareassistenten Digimax und ILAB werden nur die so anonymisierten Probandenschlüssel verwendet. Auch die Pseudonymisierung der Dicom Daten der MRT-Untersuchung in Form dieser eindeutigen Zahlencodes erfolgt mit dem Programm „AnonymizationVICORA“ nach dem Transfer von der Modalität MR auf den ILAB-Rechner über das Intranet der Klinik für Strahlendiagnostik.

2.6.3 Datenauswertung

2.6.3.1 Auswertung der Digimax Daten

Die abgegriffen Digimax Daten der isometrischen Maximalkraftmessung aller Probanden werden jeweils in eine Microsoft Excel® Datei konvertiert und als Zeit/ Kraft Tabelle dargestellt. Maximalkraft und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kraft (time@fmax) werden getrennt für linkes und rechtes Bein aller Probanden in eine weitere Microsoft Excel® Datei zusammengefasst. Es folgt die Berechnung des Mittelwerts der isometrischen Maximalkraft (MWFmax) von linkem und rechtem Bein. Die anhand der Elastizitätsanalyse (Abbildung 2) ermittelten und prozentual umgerechneten Elastizitätswerte der Bänder und die so bestimmten Perzentilen von MWFmax dienen der Zuordnung der Probanden zu den Bändern 1-3 während der auxotonen Belastung im MRT. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kraft (time@fmax) dient zur Berechnung der Schnellkraft beider Beine mittels der Formel (Schnellkraft = Maximalkraft : time@fmax). Anhand der Zeit/ Kraft Tabelle kann die Schnellkraft in einem Diagramm in der Microsoft Excel® Datei graphisch dargestellt werden (Abbildung 3).

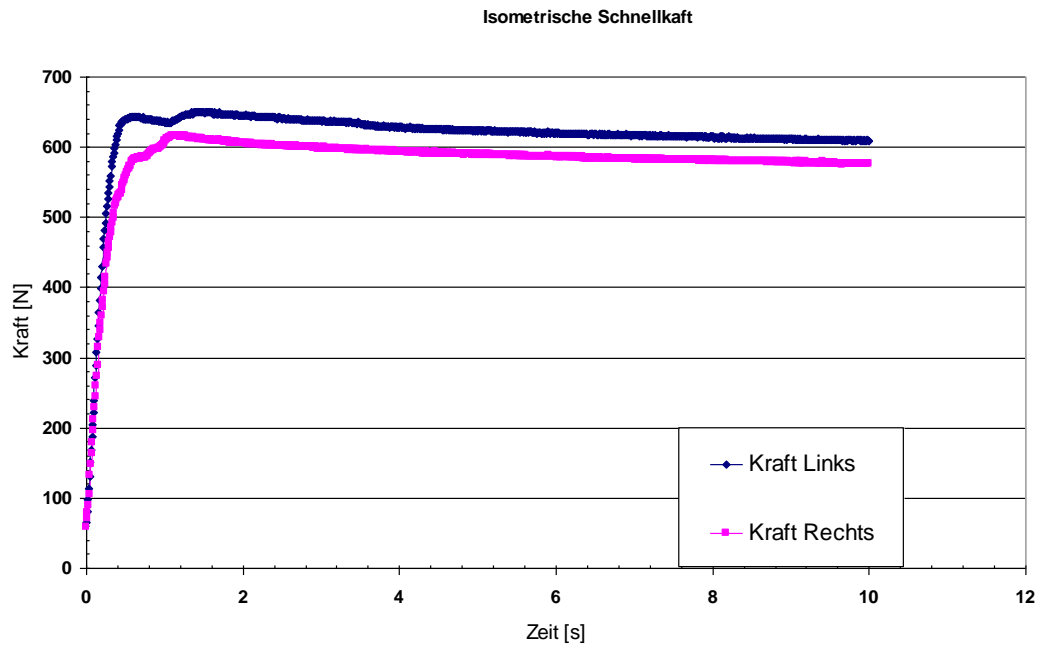


Abbildung 3 Diagramm der isometrischen Maximal- und Schnellkraftmessung

Die abgegriffenen Digimax Daten der zweiminütigen auxotonen Kraftausdauerermessung und des einminütigen auxotonen Stresstests im Kernspintomogramm aller Probanden werden ebenfalls zur weiteren Auswertung jeweils in eine Microsoft Excel® Datei konvertiert. Die Tabellen stellen Kraft und Position jedes Zeitpunktes für linke und rechte Pedale getrennt dar. Für die zweiminütige Kraftausdauerermessung ist so eine Berechnung der Arbeit getrennt in erste und zweite Minute möglich, um die Kraftausdauer noch besser beurteilen zu können. Alle Ergebnisse der Microsoft Excel® Dateien werden für die statistische Analyse auch in das Statistikprogramm SPSS® für Windows überführt.

2.6.3.2 Auswertung der MRT Daten

Die Auswertung der anonymisierten MRT Datensätze erfolgt auf der Workstation ILAB4© (MeVis GmbH, Bremen) mit dem Softwaretool Dynavision. Zur Visualisierung müssen die Dicom Dateien ins Programm importiert und konvertiert werden. Zwei weitere Bildbearbeitungsschritte sind vor der Ableitung der SI-Kurven über den ROIs nötig. Als Erstes werden mit dem „crop-tool“ in Dynavision die Bildsätze in ein linkes und rechtes Bein getrennt, zentriert, ggf. vergrößert und schließlich noch zurechtgeschnitten. Auf diese Weise ist eine getrennte Bearbeitung jedes Beines vor und nach Belastung möglich. Zweitens muss aufgrund von Beinbewegungen während der dynamischen Kernspintomographie eine Korrektur mit dem „motion-correction-tool“ erfolgen, um Bewegungsartefakte zu verringern und um eine Verschiebung des ursprünglichen Zielgebietes aus der region of interest im Zeitverlauf zu

verhindern. Die neuentwickelte Software macht eine empirische Einstellung der motion-correction Parameter notwendig, um das beste Ergebnis zu erzielen. Die subjektiv besten Ergebnisse werden mit den Einstellungen „affine SSD simplex“ und „rigid NCC hooke“ erzielt. Alle drei aufgezeichneten Schichten beider Unterschenkel vor und nach Belastung werden untersucht. Zuerst erfolgt eine pixelbezogene Analyse des arteriellen Einstroms über den drei Hauptarterien des Unterschenkels, der Arteria tibialis anterior und posterior sowie der Arteria fibularis. Der arterielle Peak wird als Startpunkt für die Analyse der weiteren SI-Kurven gesetzt. Zwei weitere Pixel werden soweit möglich über eine tiefe und oberflächliche Vene gesetzt. Zuletzt werden drei gleich große kreisförmige ROIs in die Bereiche der Extensorenloge, der oberflächlichen Flexorenloge und der Peroneusloge gelegt. Die ROIs sind so gewählt, dass keine Pixel von Knochen oder größeren Gefäßen mit eingeschlossen werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch veränderte Durchblutungsverhältnisse unterschiedlicher Strukturen zu verhindern. Die gesetzten ROIs werden beschriftet und durch Exportierung gespeichert. Ebenso erfolgt die Exportierung und Sicherung der SI-Kurven und dazugehöriger Parameter mit den erhaltenen Werten. Ein Screenshot beendet die Auswertung einer Schicht. Die Exportierung der SI-Kurven und Parameterwerte erfolgt als Textdatei. In einem nächsten Schritt wird diese in eine Microsoft Excel® Datenbank kopiert und transponiert. Die transponierten Datensätze können so in eine SPSS® Datenbank eingefügt werden.

In der Tabelle 2 sind die Parameter und deren Bedeutung aufgeführt, die zur Analyse der SI-Kurven in Dynavision zur Verfügung stehen. Die Berechnung der Parameter erfolgt über den kompletten zeitlichen Verlauf der Kurve. Ausnahme stellen die Parameter Slope 1 und Slope 2 dar. Der Zeitraum wird von Time-Start und Time-End begrenzt bzw. durch die Messpunkte T1-T2 für Slope 1 und T3-T4 für Slope 2 definiert.

Tabelle 3 zeigt die Einstellung der Zeitpunkte aller Messpunkte, die im Rahmen dieser Studie definiert werden. Einige Messpunkte haben variable Zeitpunkte, da sie von der Kontrastmittelkinetik abhängig sind. Der Zeitpunkt des arteriellen Kontrastmitteleinstroms kann bei jedem neuen Probanden leicht variieren, sodass die Zeitpunkte für Base-End, Time-Start, T1 und T2 dementsprechend angepasst werden müssen. Slope 1 (T1-T2) definiert so die Steigung des arteriellen Kontrastmitteleinstroms (wash-in) im initialen Kurvenverlauf. Slope 2 (T3-T4) beschreibt die Steigung der zweiten Hälfte des Graphen, den Kontrastmittelausstrom (wash-out).

Tabelle 2 Parameter zur Analyse der SI-Kurven

Parameter	Definition
Baseline	Grundlinie vor Kontrastmitteleinstrom
PE (peak-enhancement)	Differenz der maximalen Signalintensität der Kurve und der Baseline
TTP (time-to-peak)	Zeit bis zur maximalen Signalintensität
MITR (maximum-intensity-to-time-ratio)	Steigung der Kurve zwischen dem Startpunkt und dem Zeitpunkt mit der maximalen Signalintensität
MTT (mean-transit-time)	Position des Schwerpunktes der Kurve
Integral	Fläche unterhalb der Kurve
Slope 1 (wash-in)	Steigung der Kurve im definierten Bereich T1-T2
Slope 2 (wash-out)	Steigung der Kurve im definierten Bereich T3-T4
MaxSlope	Maximale Steigung der Kurve
MinSlope	Kleinste (negative) Steigung der Kurve

Tabelle 3 Einstellung der Messpunkte

Messpunkte	Zeitpunkt (sek) nach Beginn der MRT-Messung
Base-Start	0 (Beginn der MRT-Messung)
Base-End	Anfang des arteriellen Kontrastmitteleinstroms
Time-Start	Anfang des arteriellen Kontrastmitteleinstroms
Time-End	72
T1	Anfang des arteriellen Kontrastmitteleinstroms
T2	Peak des arteriellen Kontrastmitteleinstroms
T3	30
T4	72

Die Abbildungen 4-7 zeigen Bildausschnitte des Softwaretools Dynavision während der Auswertung der MRT-Datensätze eines Probanden des Sportlerkollektivs. In Abbildung 5 sind die abgeleiteten SI-Zeitkurven der markierten ROI's zu erkennen. Ein deutlicher Anstieg der

Signalintensität über der Arteria tibialis anterior, welcher den arteriellen Kontrastmitteleinstrom charakterisiert, ist hier ersichtlich. Die SI-Kurven der über die Muskeln gesetzten ROI's haben vor Belastung einen fast identischen Verlauf und lassen sich kaum voneinander trennen.

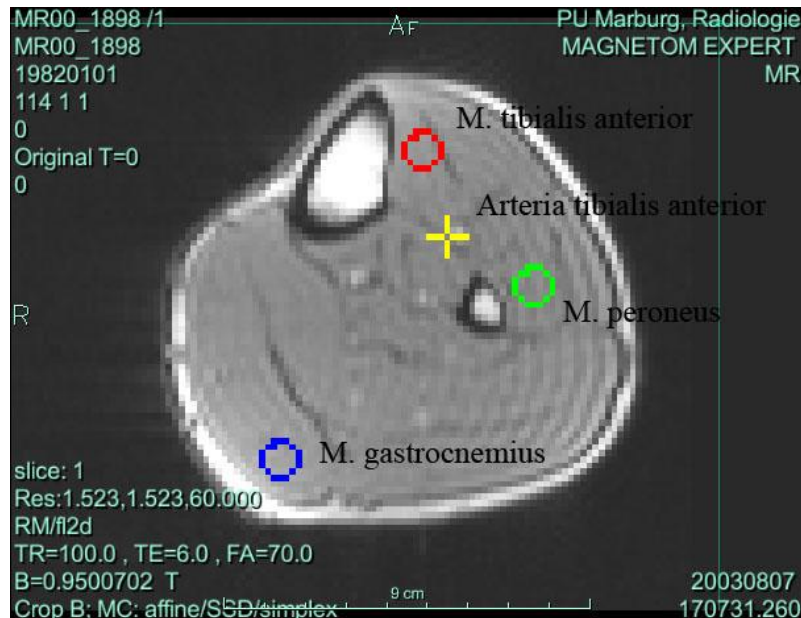


Abbildung 4 MRT Abbildung des linken Unterschenkels in Ruhe

Dynavision Bildausschnitt eines Probanden des Sportlerkollektivs zeigt die MRT Aufnahme des linken Unterschenkels vor Belastung mit eingezeichneten ROI's

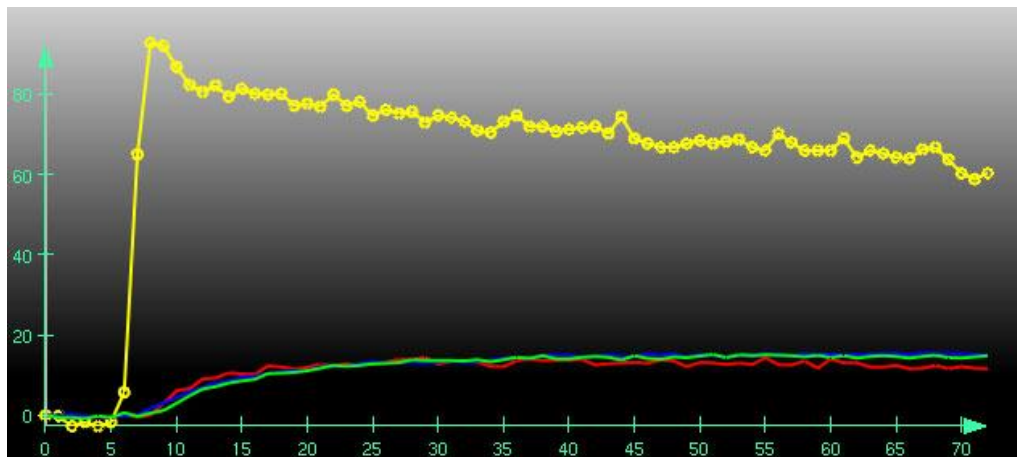


Abbildung 5 Abgeleitete SI-Zeitkurven in Ruhe

Dynavision Bildausschnitt des selben Probanden zeigt die SI-Zeitkurve die von den oben eingezeichneten ROI's abgeleitet wurde

Wie in Abbildung 7 ersichtlich, ist nach Belastung ein relativer Anstieg der SI-Kurven aller ausgewählten Muskeln zu verzeichnen. Die relative Zunahme der Signalintensität ist für die drei Muskeln unterschiedlich groß, sodass es zu einer Auftrennung der Kurven kommt. Zudem kommt

es zu einem schnellen und steilen Aufstieg mit einem deutlichen Peak der Kurven des Musculus peroneus und Musculus tibialis anterior sowie zu einem anschließende Washout Verhalten der Signalintensität. Der absolute Anstieg der Signalintensität aller Kurven hat nach Belastung abgenommen, da es sich um die Zweitinjektion von Kontrastmittel nach der Ruheuntersuchung handelt und eine vollständige Clearance noch nicht erfolgt ist.

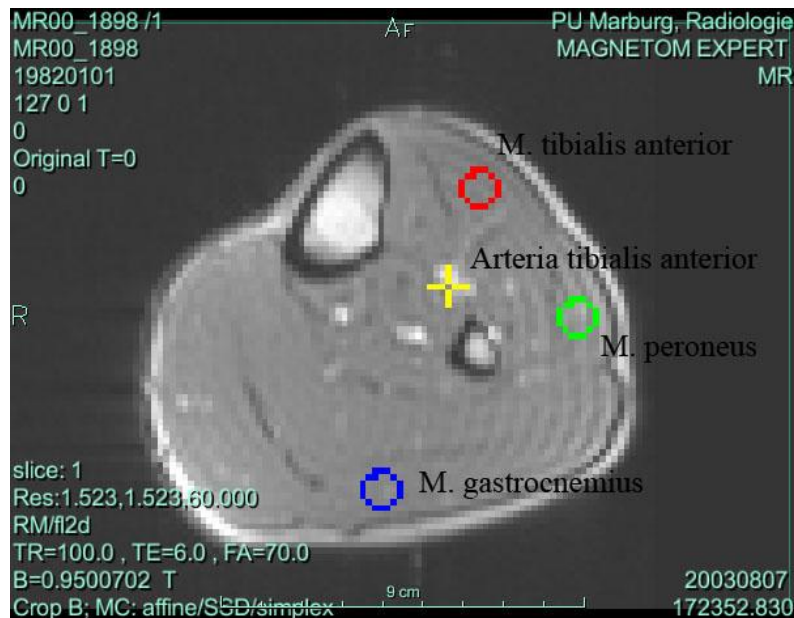


Abbildung 6 MRT Abbildung des linken Unterschenkels nach Belastung

Dynavision Bildausschnitt desselben Probanden zeigt die MRT Aufnahme des linken Unterschenkels nach Belastung mit eingezeichneten ROI's

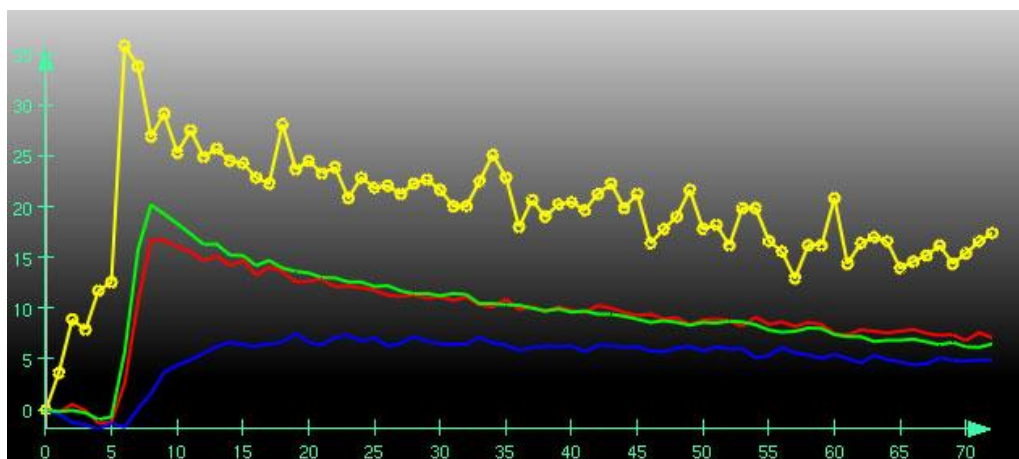


Abbildung 7 Abgeleitete SI-Zeitkurven nach Belastung

Dynavision Bildausschnitt desselben Probanden zeigt die SI-Zeitkurve die von den oben eingezeichneten ROI's abgeleitet wurde

2.7 Statistische Analyse

Vor der statistischen Analyse erfolgt die Datenaufbereitung, Datenselektion und die Zusammenführung der einzelnen Datenbanken mit Hilfe von SPSS Clementine® 11.0. Zur Datenaufbereitung gehören die Bereinigung und Aggregation von Daten, Fehl- und Falschwertanalyse sowie eine Ausreißer-Analyse.

2.7.1 Deskriptive statistische Analyse

Die Deskriptive Statistik wird mit dem Statistik Programm SPSS® 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Bei den vorliegenden Daten aus den Phasen I-IV handelt es sich um metrische und nicht-metrische Daten. Die metrischen Daten werden in der beschreibenden Statistik für die einzelnen Kollektive getrennt betrachtet. Dabei werden für die Parameter jeweils die Anzahl der Probanden, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum berechnet. Bei den nicht-metrischen Daten erfolgt die Berechnung von Häufigkeiten und gültigen Prozentsen. Die Abbildungen der Histogramme und Boxplots werden ebenfalls mit SPSS® 17.0 erstellt.

2.7.2 Explorative Datenanalyse

Alle analysierten Gruppenunterschiede werden mit SAS® Version 9.1.3 durchgeführt (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Bei der Explorativen Datenanalyse mit diesem Programm finden Varianzanalysen mit Messwiederholungen Verwendung, sogenannte „repeated measures analysis of variance“ (ANOVA). Die Berechnungen der Mittelwertvergleiche der Parameter bei Ruhe gegen Belastung und dem Seitenunterschied beider Beine wie auch die Korrelationsberechnungen erfolgen mit SPSS® 17.0. Für die Mittelwertvergleiche wird der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Alle Tests werden zweiseitig durchgeführt. Aufgrund des explorativen Studienansatzes wird keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Somit ist ein p-Wert kleiner als 0.05, wie allgemein üblich, Indikator einer lokalen statistischen Signifikanz.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Analyse Phase I und II

3.1.1 Strukturiertes Interview

Die Tabelle 4 und Abbildung 8 stellen, getrennt für die drei Kollektive, die Häufigkeiten und die gültigen Prozente, der im Interview und Anamnese erfragten relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren dar. Familiäre Belastungen der Probanden sowie deren symptomatische Beschwerden werden in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt. Abbildung 9 zeigt die Häufigkeiten der Tätigkeit der Probanden.

Im Sportlerkollektiv sind keine relevanten Nebenerkrankungen bekannt und bei 18,2 % der Probanden dieses Kollektives ist Rauchen der einzige bekannte Risikofaktor einer pAVK oder KHK. Bei 14,3 % der Personen des Normkollektives besteht eine Hypertonie und 35,7 % gaben derzeitigen Konsum von Tabak an. Das durchschnittlich ältere Patientenkollektiv weist einen deutlich höheren prozentualen Anteil relevanter Nebenerkrankungen und symptomatischer Begleitbeschwerden auf. 6,3 % der Patienten sind Raucher zum Zeitpunkt der Befragung und 18,8 % geben an, zu dieser Zeit keinen Tabak mehr zu konsumieren. Ruhedyspnoe und Ulkusleiden bei den Probanden bestehen in keinem der drei Kollektive (nicht dargestellt).

Eine koronare Herzkrankheit (KHK) als einzige kardiovaskulär relevante familiäre Belastung kommt bei 18,2 % der Leistungssportler und 35,7 % der Normalpersonen vor. Auffällig ist eine deutlich höhere familiäre Belastung des Patientenkollektives mit 62,5 % KHK in der Familienanamnese sowie weiterer relevanter kardiovaskulärer Erkrankungen.

In den Kollektiven der Leistungssportler und Normalpersonen besteht ein leichtes Überwiegen der männlichen Probanden, während im Patientenkollektiv mit 87,5 % die überwiegende Mehrzahl der Probanden männlich ist. Die Tätigkeiten sind bei den Leistungssportlern mehrheitlich (72,7 %) mit intensiver Bewegung verbunden, während die Mehrzahl der Normalpersonen (78,6 %) eine überwiegend sitzende Tätigkeit ausübt und niemand eine intensive Bewegung angibt. Bei den Patienten ist die Bewegungsintensität im Beruf gleichmäßiger verteilt, wobei ein Großteil (43,8 %) in diesem Kollektiv nicht oder nicht mehr Berufstätig ist.

Tabelle 4

Eigenanamnese

Gültige Prozente der für eine pAVK relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren in der Eigenanamnese innerhalb der Kollektive

	Patienten (n=16, 2 weiblich)	Normalpersonen (n=14, 6 weiblich)	Sportler (n=11, 5 weiblich)
Diabetes (%)	6,3	0	0
Hypertonie eingestellt mit			
-> 1 Präparat (%)	43,8	0	0
-> 2 Präparaten (%)	31,3	14,3	0
-> mehr als 2 Präparaten (%)	12,5	0	0
Hyperlipidämie (%)	68,8	0	0
Herzstatus (KHK)			
-> ohne Angina pectoris (%)	18,8	0	0
-> mit Angina pectoris (%)	68,8	0	0
Karotisstenose			
-> Asymptomatisch (%)	6,3	0	0
-> Schlaganfall & neurol. Defizit (%)	6,3	0	0
Z.n. Apoplex (%)	6,3	0	0

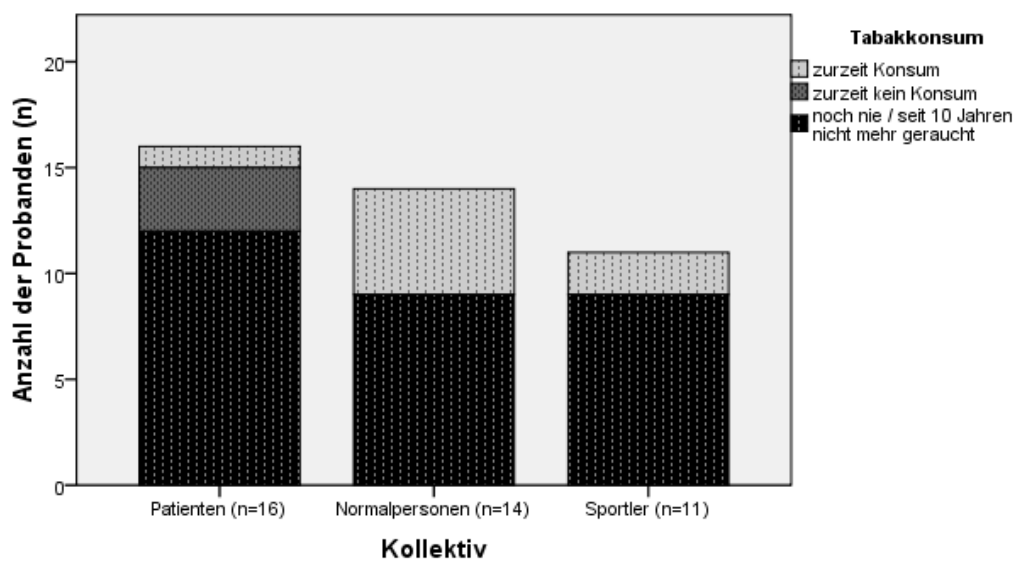


Abbildung 8

Tabakkonsum

Tabelle 5

Familienanamnese

Prozentuale Häufigkeiten von ausgewählten relevanten Erkrankungen in der Familienanamnese

	Patienten (n=16, 2 weiblich)	Normalpersonen (n=14, 6 weiblich)	Sportler (n=11, 5 weiblich)
Koronare Herzkrankheit (KHK) (%)	62,5	35,7	18,2
Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (%)	43,8	0	0
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (%)	31,3	0	0

Tabelle 6

Symptomatische Beschwerden

Prozentuale Häufigkeiten von symptomatischen Beschwerden kardiovaskulärer Erkrankungen.

	Patienten (n=16, 2 weiblich)	Normalpersonen (n=14, 6 weiblich)	Sportler (n=11, 5 weiblich)
Ödeme (%)	18,8	7,1	0
Belastungsdyspnoe (%)	50,0	0	0
Nykturie (%)	31,3	7,1	0

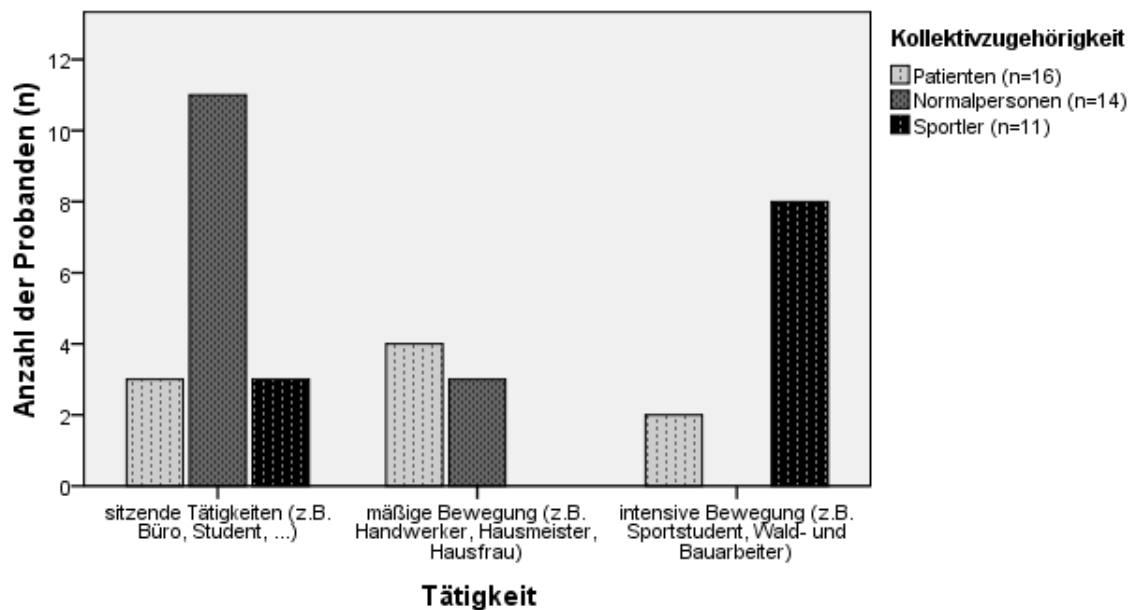


Abbildung 9 Tätigkeit der Probanden

43,8 % (n=7) der Probanden aus dem Patientenkollektiv sind nicht (mehr) berufstätig (nicht dargestellt)

3.1.2 Körperliche Kenndaten und sportphysiologische Datenerhebung

3.1.2.1 Statistische Analyse der körperlichen Kenndaten

Im Folgendem werden die Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse der körperlichen Kenndaten und der sportphysiologischen Datenerhebung, getrennt für die unterschiedlichen Kollektive dargestellt. Tabelle 7 zeigt Unterschiede der körperlichen Kenndaten zwischen den Gruppen, bei einem Probanden des Patientenkollektivs wurde Gewicht und Körperfettanteil nicht ermittelt. Das mit im Durchschnitt 63 Jahren deutlich ältere Patientenkollektiv hat auch ein höheres mittleres Gewicht von 81,7 kg und einen höheren Körperfettanteil von 27,7 % als das Normkollektiv (22,4 %) und das Sportlerkollektiv (17,2 %), obwohl überwiegend Männer in dieser Gruppe vertreten sind. Es wird ebenfalls untersucht, ob sich die Kollektive anhand des Aktivitätscores mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen stratifizieren lassen. Das Sportlerkollektiv hat mit durchschnittlich 123,6 Punkten einen deutlich höheren Aktivitätsscore im modifizierten Freiburger Fragebogen erreicht und lässt sich damit signifikant (P-Wert < 0,001) von den beiden anderen Kollektiven unterscheiden.

Tabelle 7 Körperliche Kenndaten

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung. (n=15)
Patienten bei Gewicht und Körperfett.

	Patienten (n=16, 2 weiblich)	Normalpersonen (n=14, 6 weiblich)	Sportler (n=11, 5 weiblich)
Aktivitätsscore (Pkt)	46,5 \pm 41,5	47,2 \pm 30,0	123,6 \pm 42,5*
Alter (Jahre)	63,0 \pm 8,7	27,0 \pm 5,9	24,0 \pm 2,5
Gewicht (Kg)	81,7 \pm 13,6	73,6 \pm 16,2	72,6 \pm 9,3
Körperfett (%)	27,7 \pm 7,2	22,4 \pm 8,0	17,2 \pm 7,6

* signifikanter Unterschied des Sportlerkollektivs zu den beiden anderen Kollektiven (P-Wert <0,001). Für Norm- und Patientenkollektiv wird ein nicht signifikanter P-Wert von 0,763 berechnet und somit ist keine Unterscheidung mittels Aktivitätsscore möglich.

3.1.2.2 Isometrische Maximalkraft

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Ergebnisse der deskriptiven und explorativen Datenanalyse. Es wird untersucht, ob sich die Mittelwerte der isometrischen Maximalkraft gemittelt von rechtem und linkem Bein der Probanden in den verschiedenen Kollektiven signifikant unterscheiden. Bei Betrachtung der einzelnen Kollektive sieht man, dass das Sportlerkollektiv von den beiden anderen Kollektiven signifikant zu unterscheiden ist (P-Wert 0,018 und P-Wert 0,001), während Norm- und Patientenkollektiv sich anhand der isometrischen Maximalkraft nicht signifikant unterscheiden lassen (P-Wert 0,139).

Tabelle 8 Isometrische Maximalkraft

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung der
Maximalkraft von linkem und rechtem Bein.

	Patienten (n=16, 2 weiblich)	Normalpersonen (n=14, 6 weiblich)	Sportler (n=11, 5 weiblich)
Maximalkraft links (N)	623,7 \pm 259,8	788,7 \pm 244,9	1026,1 \pm 201,6
Maximalkraft rechts (N)	697,0 \pm 284,7	824,1 \pm 218,4	972,4 \pm 216,7
Maximalkraft gemittelt(N)	660,4 \pm 265,0	806,4 \pm 221,4	999,3 \pm 205,1

Tabelle 9: Varianzanalyse der isometrischen Maximalkraft

Dargestellt sind Gruppenunterschied der gemittelten Maximalkraft, Seitenunterschied und Wechselwirkungseffekt.

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Seitenunterschied (P-Wert)	0,036**	0,358	0,059
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Maximalkraft gesamt (P-Wert)	0,018**	0,001*	0,139
Gruppenunterschied Seite (P-Wert)	0,703	0,100	0,138

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

In Tabelle 9 werden ebenfalls die Ergebnisse der Varianzanalyse zur Untersuchung eines signifikanten Seitenunterschiedes zwischen linkem und rechtem Bein sowie einer Wechselwirkung zwischen den Kollektiven in Abhängigkeit von der Seite bei der isometrischen Maximalkraftmessung dargestellt. Im Patientenkollektiv existiert ein signifikanter Seiteneffekt, also ein intraindividueller Unterschied der isometrischen Maximalkraft zwischen linkem und rechtem Bein. Es existiert jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Seite. Abbildung 10 zeigt ein Boxplot der isometrischen Maximalkraft beider Beine.

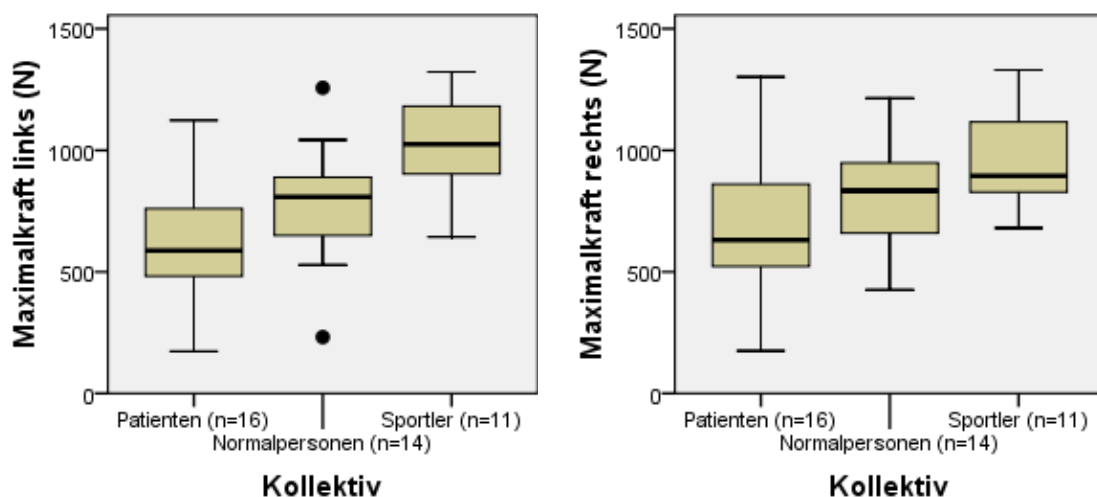


Abbildung 10 Boxplot der isometrischen Maximalkraft

3.1.2.3 Zweiminütiger auxotoner Belastungstest

In den Tabelle 10Tabelle 11 werden die Ergebnisse des zweiminütigen Belastungstests aufgeführt und in Abbildung 11 als Boxplot dargestellt. Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholungen

wird der Proband des Sportlerkollektivs mit der einseitig nicht registrierten Messung ausgeschlossen. Ermittelt wird, ob linkes und rechtes Bein sich signifikant unterscheiden und auch diesbezüglich Wechselwirkungen zwischen den Kollektiven bestehen sowie ob die Kollektive zu differenzieren sind. Um eine weitere Differenzierung der Kraftausdauer zu ermöglichen, werden erste und zweite Minute des Belastungstests getrennt betrachtet. Zwei Probanden aus dem Patientenkollektiv sind nicht im zweiminütigen Belastungstest untersucht worden.

Tabelle 10 Zweiminütiger auxotoner Belastungstest

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung der Arbeit (W) der 2-minütigen Kraftausdauerermessung von linkem und rechtem Bein.

	Patienten (n=14)	Normalpersonen (n=14)	Sportler (n=11*)
Arbeit linkes Bein (J)	328,7 \pm 164,5	591,3 \pm 225,9	718,7 \pm 102,7
Arbeit rechtes Bein (J)	379,4 \pm 152,1	673,2 \pm 232,5	704,7 \pm 137,6
Arbeit gesamt (J)	354,0 \pm 146,7	632,3 \pm 222,6	722,6 \pm 104,1

* nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs (n=10)

Tabelle 11 Varianzanalyse des zweiminütigen auxotonen Belastungstests

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Seitenunterschied (P-Wert)	0,137	0,015**	0,791
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Arbeit gesamt (P-Wert)	0,072	<0,001*	0,001*
Gruppenunterschied Seite (P-Wert)	0,240	0,522	0,607

* signifikanter P-Wert <0,01, ** signifikanter P-Wert <0,05

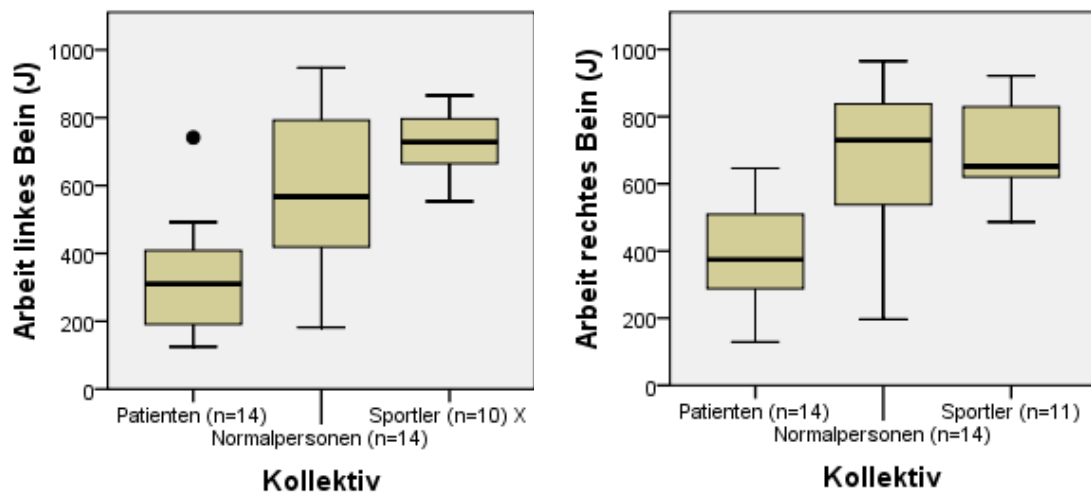


Abbildung 11 Boxplot des 2-minütigen Belastungstests linkes und rechtes Bein

X nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs.

In den Tabelle 12Tabelle 14 sind die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse aufgeführt. Der signifikante Gruppenunterschied des Patientenkollektiv zu den beiden anderen Kollektiven in Tabelle 11 findet sich beim Vergleich von Normalpersonen und Sportlern nicht wieder (P-Wert 0,072). Bei Betrachtung von Tabelle 13 und Tabelle 15 zeichnet sich heraus, dass sich in der zweiten Minute der Belastung nun auch Sportler von Normalpersonen unterscheiden lassen (P-Wert $<0,01$). Ein signifikanter Seitenunterschied besteht beim Normkollektiv (P-Wert 0,015), während beim Sportlerkollektiv dieser am geringsten ist. Analog zu obigem wird auch der Seitenunterschied zwischen linkem und rechtem Bein des Normkollektivs während der zweiten Minute des Belastungstestes deutlicher. In der ersten Minute ist noch kein signifikanter Seitenunterschied vorhanden (P-Wert 0,068), während in der zweiten Minute dieser umso signifikanter (P-Wert 0,005) ist. Die erste und zweite Minute des Belastungstests des linken und rechten Beines sind in der Abbildung 12 und Abbildung 13 als Boxplot dargestellt.

Es werden ebenfalls Wechselwirkungseffekte untersucht, d.h. ob Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von der Seite zu sehen sind, und in den Tabellen 13 und 15 aufgeführt. Sowohl bei Prüfung des kompletten Belastungstests als auch der ersten und zweiten Minute im Einzelnen, sind keine signifikanten Wechselwirkungseffekte vorhanden. Das bedeutet ein Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Seite ist im Belastungstest nicht nachweisbar.

Tabelle 12 Erste Minute des Belastungstests

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung der Arbeit (W) der ersten Minute der Kraftausdauerermessung von linkem und rechtem Bein.

	Patienten (n=14)	Normalpersonen (n=14)	Sportler (n=11)
Arbeit linkes Bein (J)	192,6 \pm 117,0	324,6 \pm 139,5	368,6 \pm 59,1
Arbeit rechtes Bein (J)	216,5 \pm 107,0	355,8 \pm 137,0	355,5 \pm 73,8
Arbeit gesamt (J)	204,5 \pm 107,8	340,2 \pm 135,1	367,6 \pm 58,0

* nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs.

Tabelle 13 Varianzanalyse der ersten Minute des Belastungstests

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Seitenunterschied (P-Wert)	0,169	0,068	0,906
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Arbeit erste Minute gesamt (P-Wert)	0,274	<0,001*	0,010**
Gruppenunterschied Seite (P-Wert)	0,356	0,442	0,903

* signifikanter P-Wert <0,01, ** signifikanter P-Wert <0,05

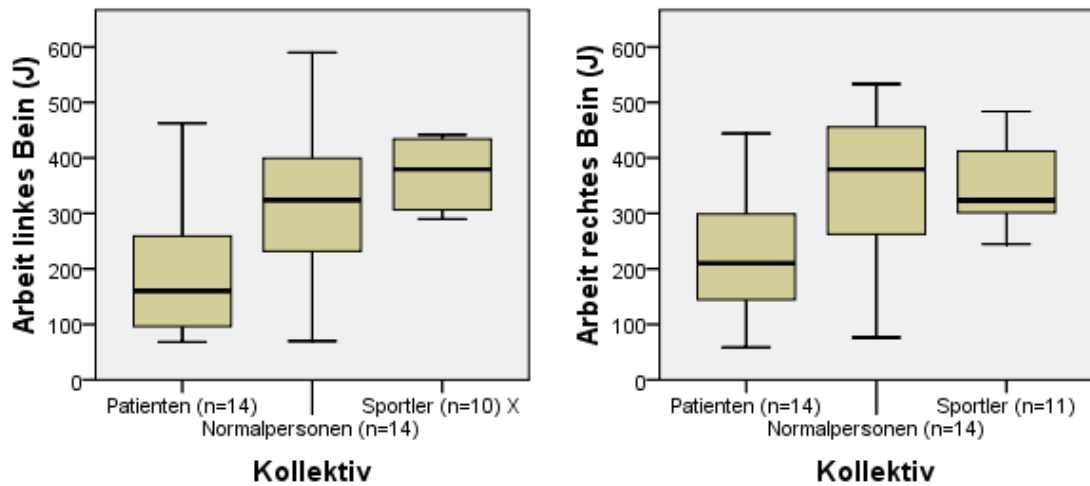


Abbildung 12 Erste Minute des Belastungstests des linken und rechten Beines

X nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs.

Tabelle 14 Zweite Minute des Belastungstests

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung der Arbeit (W) der zweiten Minute der Kraftausdauerermessung von linkem und rechtem Bein.

	Patienten (n=14)	Normalpersonen (n=14)	Sportler (n=11*)
Arbeit linkes Bein (J)	136,1 \pm 66,6	266,7 \pm 92,2	350,2 \pm 58,5
Arbeit rechtes Bein (J)	162,9 \pm 71,2	317,4 \pm 100,7	349,2 \pm 75,2
Arbeit gesamt (J)	149,5 \pm 61,3	292,1 \pm 92,4	355,1 \pm 60,6

* nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs.

Tabelle 15 Varianzanalyse der zweiten Minute des Belastungstests

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Seitenunterschied (P-Wert)	0,137	0,005*	0,495
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Arbeit zweite Minute gesamt (P-Wert)	<0,010*	<0,001*	<0,001*
Gruppenunterschied Seite (P-Wert)	0,178	0,651	0,391

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

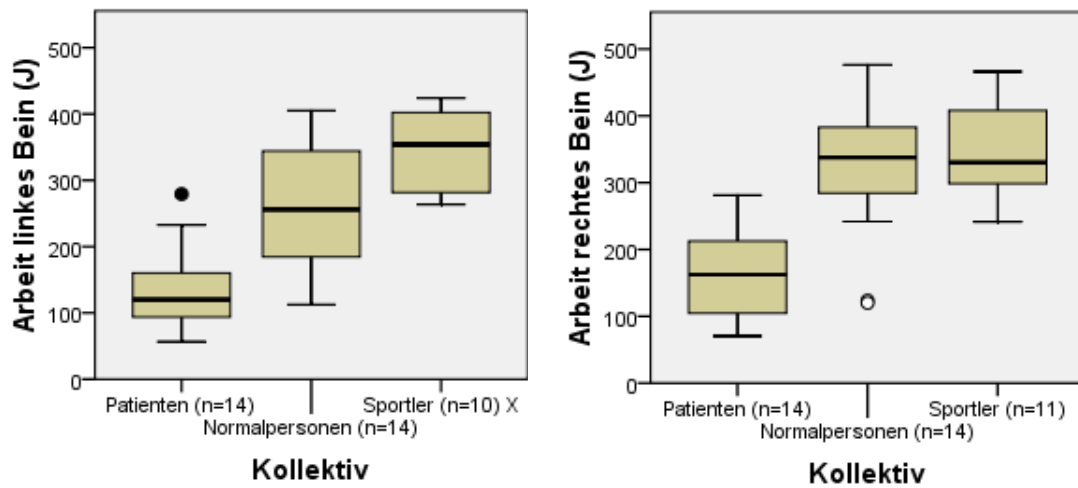


Abbildung 13 Zweite Minute des Belastungstests des linken und rechten Beines

X nicht registrierte Messung des linken Beines bei einem Probanden des Sportlerkollektivs.

3.2 Phase III und IV

3.2.1 Einminütiger auxotoner Stresstest im MRT

Abbildung 14 gibt die Verteilung der Widerstandsbänder innerhalb der Gruppen nach Elastizitätsanalyse (Abbildung 2) wieder, die beim MRT Stresstest im Pedalergometer verwendet werden. Sowohl bei Normalpersonen als auch Patienten werden Widerstandsbänder aller drei Stärken verwendet mit einem Überwiegen des Widerstandsbandes mittlerer Elastizität. Im Sportlerkollektiv jedoch überwiegt das stärkste Band mit dem höchsten Widerstand, das Band mit dem geringsten Widerstand kam nicht zur Verwendung.

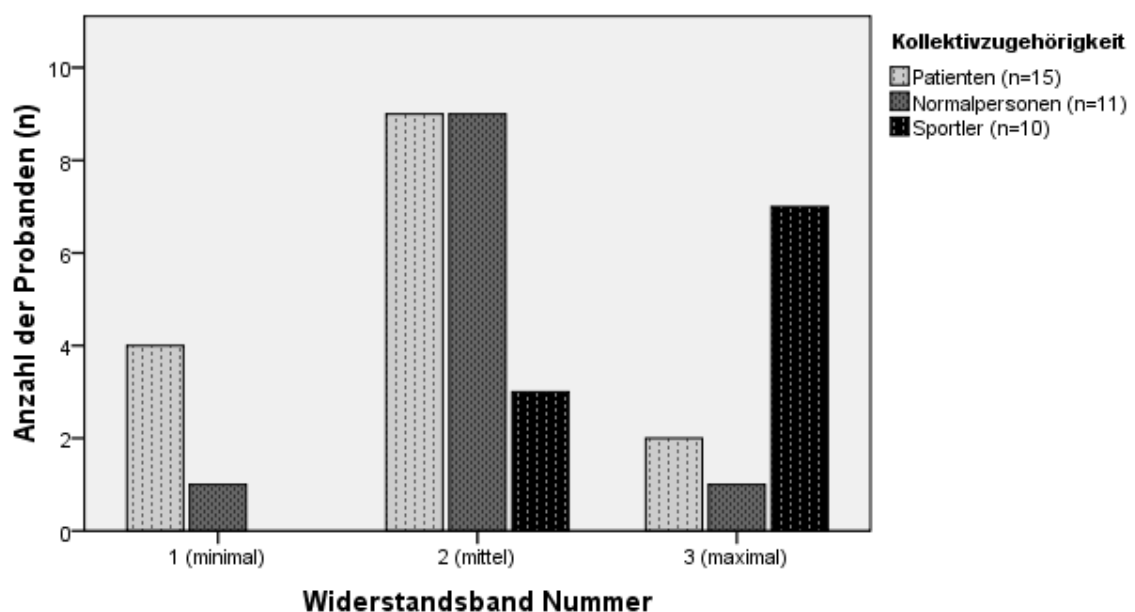


Abbildung 14 Widerstandsbänder

Im Diagramm dargestellte Häufigkeiten der im einminütigen auxotonen MRT-Stresstest verwendeten elastischen Widerstandsbänder

Für den einminütigen auxotonen MRT-Stresstest werden die Ergebnisse in den Tabelle 17 sowie in Abbildung 15 als Boxplotdiagramm aufgezeigt. Signifikante Unterschiede bei der geleisteten Arbeit zwischen der Sportlergruppe und den anderen beiden Probandengruppen sind zu erkennen. Der Unterschied der geleisteten Arbeit von Norm- und Patientenkollektiv ist aber nicht signifikant. Signifikante Seiteneffekte der Beine oder ein Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Seite (Wechselwirkungseffekt) sind nicht gegeben. Bei der Varianzanalyse mit Messwiederholungen wird der Proband des Normkollektivs mit der einseitig nicht registrierten Messung ausgeschlossen.

Tabelle 16 Auxotoner MRT – Stresstest

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung der Arbeit (W) des einminütigen MRT-Stresstests von linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=15)	Normalpersonen (n=11)*	Sportler (n=10)
Arbeit linkes Bein (J)	87,4 \pm 56,9	108,4 \pm 41,6	158,5 \pm 60,1
Arbeit rechtes Bein (J)	77,7 \pm 45,6	102,0 \pm 34,8	147,2 \pm 72,7
Arbeit gesamt (J)	82,5 \pm 50,1	101,8 \pm 35,1	152,8 \pm 62,7

* nicht registrierte Messung des rechten Beines bei einem Probanden des Normkollektivs.

Tabelle 17 Varianzanalyse des auxotonen MRT – Stresstests

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Seitenunterschied (P-Wert)	0,147	0,942	0,456
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Arbeit gesamt (P-Wert)	0,049**	0,006*	0,275
Gruppenunterschied Seite (P-Wert)	0,508	0,954	0,290

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

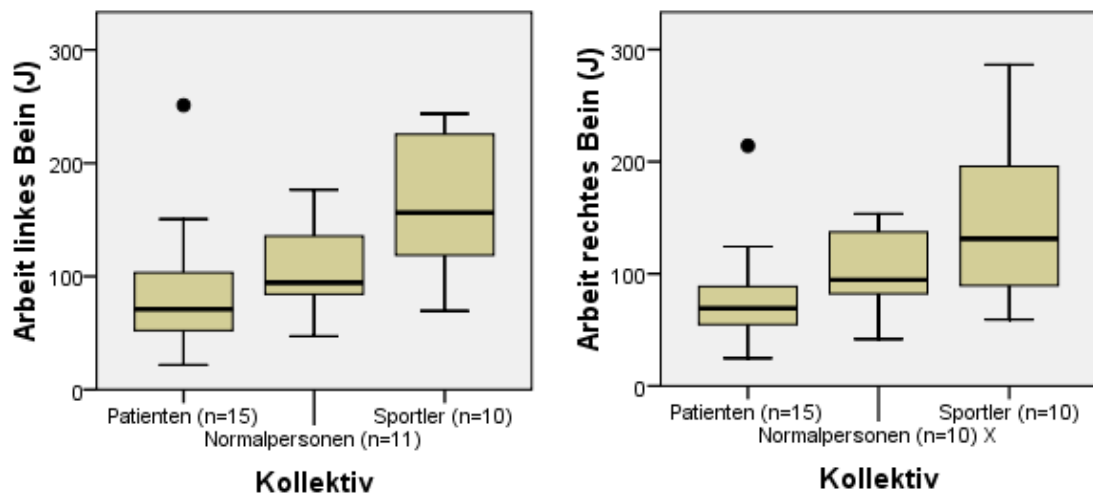


Abbildung 15 Einminütiger auxotoner MRT – Stresstest linkes und rechtes Bein

X nicht registrierte Messung des rechten Beines bei einem Probanden des Normkollektivs.

3.2.2 Kurvenanalyse

In den Tabellen 18-41 werden die Ergebnisse der deskriptiven und explorativen statistischen Analyse der SI-Kurvenanalyse aufgeführt. Die gemittelten Werte der Kurvenparameter werden für die drei untersuchten Schichten des Unterschenkels ermittelt und für die weiteren Berechnungen verwendet. In den Tabellen der deskriptiven Statistik werden Mittelwert und Standardabweichung der Parameter getrennt für die einzelnen Kollektive und Unterschenkelmuskel sowie für linkes und rechtes Bein aufgelistet. Bei der explorativen statistischen Analyse werden die P-Werte tabellarisch aufgelistet, die beim Vergleich der Kurvenparameter der Unterschenkelmuskel und Kollektive berechnet werden. Innerhalb eines Kollektivs sind dies die Ergebnisse der Untersuchung vor versus nach Belastung der einzelnen Unterschenkelmuskel und linkes versus rechtes Bein nach Belastung. Zwischen den Kollektiven werden Gruppenunterschiede der Kurvenparameter vor Belastung und in Abhängigkeit von der Belastung dargestellt.

3.2.2.1 Musculus tibialis anterior

Tabelle 18 Musculus tibialis anterior in Ruhe

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von
linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	0,622 \pm 0,197	0,623 \pm 0,213	0,647 \pm 0,39	0,738 \pm 0,318	2,61 \pm 6,54	1,51 \pm 3,07
TTP	44,8 \pm 11,4	42,9 \pm 11,6	31,2 \pm 11,2	27,9 \pm 10,8	30,5 \pm 15,4	31,0 \pm 11,5
PE	23,0 \pm 5,3	23,97 \pm 5,41	15,9 \pm 1,50	17,1 \pm 1,40	17,5 \pm 4,47	17,0 \pm 3,37
MTT	34,8 \pm 1,09	34,652 \pm 1,32	33,4 \pm 1,47	33,4 \pm 1,43	33,3 \pm 1,81	33,2 \pm 1,39
INT	1210,4 \pm 301,6	1280,1 \pm 287,1	884,8 \pm 91,7	947,1 \pm 87,6	919,9 \pm 184,9	904,6 \pm 150,9
SP2	0,042 \pm 0,06	0,03 \pm 0,064	-0,029 \pm 0,045	-0,034 \pm 0,042	-0,026 \pm 0,064	-0,033 \pm 0,04

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – Mean transit time, INT – Integral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 19 Musculus tibialis anterior nach Belastung

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von
linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	1,51 \pm 3,29	4,82 \pm 8,40	0,805 \pm 0,79	2,28 \pm 3,48	4,38 \pm 5,88	4,40 \pm 5,55
TTP	29,6 \pm 17,1	21,4 \pm 15,8	22,7 \pm 9,18	20,2 \pm 15,1	11,6 \pm 11,5	19,0 \pm 18,1
PE	15,4 \pm 5,92	17,4 \pm 5,08	11,1 \pm 1,97	12,9 \pm 1,81	13,6 \pm 4,67	14,9 \pm 4,33
MTT	32,6 \pm 2,44	31,5 \pm 1,87	33,1 \pm 1,96	31,3 \pm 4,42	30,0 \pm 3,87	31,5 \pm 2,41
INT	743,7 \pm 216,5	865,8 \pm 223,7	579,2 \pm 115,8	635,7 \pm 106,8	600,8 \pm 141,1	677,9 \pm 142,7
SP2	-0,054 \pm 0,058	-0,052 \pm 0,047	-0,046 \pm 0,021	-0,077 \pm 0,081	-0,069 \pm 0,049	-0,053 \pm 0,041

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – mean transit time, INT – Integral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 20 Maximum intensity to time ratio des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	0,093	0,141	0,057
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,994	0,209	0,293
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,309	0,492	0,636
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,995	0,621	0,565

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 21 Time to peak des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,038**	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,179	0,662	0,157
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,958	0,047**	0,010*
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,315	0,591	0,182

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 22 Peak enhancement des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	0,013**
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,206	0,039**	0,169
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,535	0,015**	<0,001*
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,928	0,182	0,126

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 23 Mean transit time des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,128	0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,293	0,134	0,208
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,577	0,069	0,221
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,531	0,650	0,330

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 24 Integral des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,015**	0,103	0,027**
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,677	0,003*	0,001*
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,854	0,150	0,120

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 25 Washout des Musculus tibialis anterior

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,060	0,011**
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,376	0,208	0,926
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,598	0,065	0,013**
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,700	0,042**	0,078

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

3.2.2.2 Musculus gastrocnemius medialis

Tabelle 26 Musculus gastrocnemius medialis in Ruhe

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von
linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	0,508 \pm 0,252	0,449 \pm 0,201	0,433 \pm 0,198	0,464 \pm 0,18	0,438 \pm 0,142	0,512 \pm 0,208
TTP	52,4 \pm 13,4	54,3 \pm 7,44	44,8 \pm 13,2	43,1 \pm 13,9	43,1 \pm 10,4	41,5 \pm 13,6
PE	22,4 \pm 5,4	21,0 \pm 3,96	16,5 \pm 1,78	17,6 \pm 2,20	17,1 \pm 2,59	17,0 \pm 2,78
MTT	35,9 \pm 1,44	35,9 \pm 1,07	34,8 \pm 1,69	34,8 \pm 1,49	35,1 \pm 0,731	34,5 \pm 1,11
INT	1126,6 \pm 295,5	1070,6 \pm 234,7	878,9 \pm 97,1	950,5 \pm 101,4	882,1 \pm 136,3	894,4 \pm 144,1
SP2	0,094 \pm 0,073	0,073 \pm 0,039	0,015 \pm 0,051	0,011 \pm 0,045	0,018 \pm 0,052	0,021 \pm 0,051

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – Mean transit time, INT – Intergral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 27 Musculus gastrocnemius medialis nach Belastung

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von
linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	0,358 \pm 0,207	0,365 \pm 0,186	0,312 \pm 0,082	0,873 \pm 1,56	0,427 \pm 0,338	0,367 \pm 0,116
TTP	43,3 \pm 7,91	39,2 \pm 8,97	36,4 \pm 10,4	37,0 \pm 16,8	33,0 \pm 11,4	35,5 \pm 12,4
PE	12,4 \pm 3,73	11,9 \pm 2,96	9,82 \pm 1,42	10,1 \pm 1,85	10,1 \pm 1,42	10,8 \pm 3,41
MTT	34,6 \pm 0,588	34,7 \pm 1,59	34,7 \pm 2,25	33,5 \pm 4,28	34,3 \pm 1,42	34,2 \pm 1,90
INT	639,3 \pm 180,6	623,1 \pm 174,5	506,3 \pm 77,5	482,9 \pm 94,1	528,8 \pm 100,3	528,5 \pm 64,4
SP2	0,014 \pm 0,026	0,002 \pm 0,028	-0,014 \pm 0,033	-0,024 \pm 0,039	-0,02 \pm 0,028	0,003 \pm 0,092

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – Mean transit time, INT – Intergral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 28 Maximum intensity to time ratio des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	0,041*	0,556	0,301
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,567	0,273	0,874
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,726	0,642	0,574
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,420	0,795	0,314

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 29 Time to peak des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,039**	0,044**
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,503	0,887	0,136
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,413	0,011**	0,126
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,814	0,383	0,450

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 30 Peak enhancement des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,574	0,683	0,421
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,838	0,026**	0,008*
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,562	0,041**	0,043**

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 31 Mean transit time des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,292	0,215
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,893	0,251	0,840
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,907	0,054	0,294
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,772	0,157	0,484

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 32 Integral des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,993	0,413	0,691
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,803	0,033**	0,022**
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,294	0,163	0,408

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 33 Washout des Musculus gastrocnemius medialis

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	0,017**	0,170
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,419	0,413	0,272
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,612	0,021**	0,003*
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,762	0,109	0,053

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

3.2.2.3 Musculus peroneus

Tabelle 34 Musculus peroneus in Ruhe

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	0,553 \pm 0,39	0,511 \pm 0,199	0,567 \pm 0,325	0,628 \pm 0,346	0,474 \pm 0,13	0,526 \pm 0,178
TTP	50,3 \pm 13,9	52,7 \pm 11,6	40,1 \pm 13,6	40,7 \pm 17,1	41,9 \pm 12,8	40,7 \pm 10,9
PE	22,6 \pm 4,10	23,8 \pm 2,95	18,0 \pm 2,85	20,4 \pm 3,83	18,4 \pm 3,31	19,1 \pm 2,31
MTT	35,4 \pm 1,52	35,4 \pm 1,18	34,5 \pm 1,77	34,6 \pm 1,90	34,9 \pm 0,923	34,5 \pm 1,02
INT	1187,8 \pm 301,1	1244,5 \pm 177,4	997,5 \pm 171,4	1117,4 \pm 212,7	977,9 \pm 155,7	1021,6 \pm 146,7
SP2	0,058 \pm 0,064	0,066 \pm 0,059	0 \pm 0,059	0,001 \pm 0,08	0,016 \pm 0,061	0,016 \pm 0,048

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – Mean transit time, INT – Intergral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 35 Musculus peroneus nach Belastung

Abgebildete Mittelwerte \pm Standardabweichung von linkem und rechtem Bein

	Patienten (n=10)		Normalpersonen (n=10)		Sportler (n=10)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MITR	0,808 \pm 0,548	2,44 \pm 2,98	3,13 \pm 4,07	8,17 \pm 22,0	3,96 \pm 5,84	4,74 \pm 7,41
TTP	22,5 \pm 16,1	20,4 \pm 14,0	18,1 \pm 12,7	20,4 \pm 15,2	20,4 \pm 20,1	17,9 \pm 17,0
PE	16,4 \pm 4,86	16,3 \pm 3,64	14,9 \pm 4,36	16,9 \pm 4,93	15,3 \pm 5,73	17,7 \pm 6,46
MTT	32,3 \pm 2,37	31,9 \pm 1,81	31,9 \pm 1,99	31,0 \pm 4,36	31,7 \pm 2,92	31,7 \pm 2,58
INT	861,9 \pm 236,5	870,1 \pm 189,2	767,8 \pm 186,4	840,2 \pm 216,4	724,8 \pm 166,6	855,5 \pm 253,6
SP2	-0,051 \pm 0,058	-0,05 \pm 0,045	-0,061 \pm 0,037	-0,094 \pm 0,114	-0,055 \pm 0,059	-0,066 \pm 0,054

MITR – Maximum intensity to time ratio; TTP – Time to peak; PE – Peak enhancement; MTT – Mean transit time, INT – Intergral; SP2 – Slope 2 (Washout)

Tabelle 36 Maximum intensity to time ratio des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	0,049**	0,161	0,015**
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,682	0,509	0,123
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,904	0,142	0,297
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,934	0,135	0,294

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 37 Time to peak des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,653	0,758	0,758
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,884	0,117	0,143
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,771	0,379	0,087

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 38 Peak enhancement des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	0,125
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,044**	0,271	0,981
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,830	0,183	0,085
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,332	0,050**	0,059

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert ≤ 0,05

Tabelle 39 Mean transit time des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,922	0,545	0,665
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,941	0,197	0,360
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,787	0,948	0,665

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert ≤ 0,05

Tabelle 40 Integral des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,051	0,263	0,892
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,616	0,045**	0,126
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,330	0,187	0,359

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

Tabelle 41 Washout des Musculus peroneus

	Patienten	Normalpersonen	Sportler
Ruhe vs. Belastung (P-Wert)	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Seitenunterschied nach Belastung (P-Wert)	0,534	0,402	0,934
	Sportler vs. Normalpersonen	Sportler vs. Patienten	Normalpersonen vs. Patienten
Gruppenunterschied Ruhe (P-Wert)	0,600	0,125	0,067
Gruppenunterschied Belastung (P-Wert)	0,880	0,279	0,158

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05

3.2.3 Körperfett und Washout

Bei der statistischen Analyse fielen signifikante Korrelationen des Körperfettanteils der Probanden mit dem Parameter Washout der Kurvenanalyse auf. Die Ergebnisse der Untersuchung auf Wechselwirkungseffekte sind in Tabelle 42 aufgelistet. Sowohl bei der Analyse nach Pearson als auch Spearman werden positive Korrelationen zwischen dem Körperfett und dem Washout der Unterschenkelmuskeln ermittelt, die auf dem 0,01 Niveau zweiseitig signifikant sind. Dargestellt sind die Werte der Berechnung nach Spearman. Es zeigt sich zudem, dass bei der Varianzanalyse mit Messwiederholungen der Körperfettanteil der Probanden einen signifikanten Effekt auf das Washout Verhalten der Muskeln bei der Ruheuntersuchung im MRT hat. Lediglich beim Musculus gastrocnemius ist der Effekt gerade nicht mehr signifikant (P-Wert 0,051). Ein signifikanter Wechselwirkungseffekt des Körperfettanteils auf das Washout Verhalten besteht bei allen drei Muskeln auch in Abhängigkeit von der Belastung.

Tabelle 42 Effekt des Körperfettanteils auf das Washout Verhalten der Unterschenkelmuskeln

	M. tibialis anterior	M. gastrocnemius medialis	M. peroneus
Korrelation zwischen Körperfettanteil und Washout Verhalten	0,612***	0,521***	0,498***
Wechselwirkungseffekt des Körperfettanteils auf das Washout Verhalten	0,014**	0,051	0,024**
Wechselwirkungseffekt des Körperfettanteils auf das Washout Verhalten in Abhängigkeit von der Belastung	0,001*	0,003*	0,022**

* signifikanter P-Wert < 0,01, ** signifikanter P-Wert < 0,05, *** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

4 Diskussion

Der nicht-invasive Nachweis der Muskel Durchblutungsreserve, also die individuelle Antwort des Kreislaufs auf eine definierte Arbeitslast, lässt sich in vielfältigerweise klinisch nutzen. Als sensibler Marker um Veränderungen im Muster von Muskelrekrutierungen bei unterschiedlichen Trainingsprofilen zu verfolgen. Die Bestimmung der mechanischen Ab- oder Zunahme der Durchblutungsreserve peripherer Muskeln, wie bedingt durch die langsame atherosklerotische Okklusion peripherer Gefäße oder deren medikamentöser/ interventioneller Behandlung. Die Erkennung anderweitiger pathologischer oder interventioneller Faktoren die einen Effekt oder Einfluss auf die Durchblutungsreserve haben. Bisher war die Untersuchung der mikrovaskulären Struktur und Funktion peripherer Muskeln bei Menschen nach körperlicher Aktivität, Interventionen oder infolge pathologischer Veränderungen weitgehend auf oberflächliche Messungen, wie der Haut, oder Muskelbiopsien beschränkt. Rückschlüsse wurden von Messungen der gesamten Muskeldurchblutung oder des Blutflusses größerer Gefäße gezogen. Um mikrovaskuläre Adaptationen zu untersuchen und die Durchblutungsreserve peripherer Muskeln direkt am Erfolgsorgan zu bestimmen, ist eine überlagerungsfreie Darstellung mittels Schnittbildverfahren, die nicht nur statische Bilder, sondern auch die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs ermöglicht, daher besonders wichtig. Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Untersuchung der Durchblutungsreserve ist ein geeigneter Stresstest. Abhängig von der Methode der Durchblutungsmessung sind dabei verschiedene Ansätze in den zahlreichen Studien verwendet worden. Muskelarbeit gegen unterschiedlich große Widerstände, einzelne isometrische Muskelkontraktionen oder reaktive postokklusive Hyperämie sind einige Beispiele angewandter Verfahren.

4.1 Muskelperfusion als Indikator einer pAVK

Die klinische Relevanz der Messung der Durchblutungsreserve zeigt sich bei Patienten mit Claudicatio intermittens, wo es zur Ausbildung von kollateralen Gefäßen in der cruralen Muskulatur kommen kann, so dass die Ruhedurchblutung normal oder nur leicht vermindert ist. Während Belastung reichen diese kleinkalibrigen Kollateralen nicht um die Blutflusssteigerung dem metabolischen Bedarf anzupassen. Aufgrund der multifaktoriellen Pathophysiologie der Claudicatio intermittens korreliert die radiologisch nachweisbare Gefäßstenose bei pAVK Patienten nicht sicher mit den klinischen Symptomen oder dem wirklichen Ausmaß der muskulären Durchblutungsstörung. Auch Vorhersagen bezüglich der Bewegungsleistung oder der Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens lassen sich nicht sicher anhand von

unspezifischen hämodynamischen Parametern wie dem ABI oder dem maximalen arteriellen Blutfluss treffen. Schon Green nahm 2002 an, dass die hämodynamische Antwort der limitierendsten Muskelgruppe bei pAVK Patienten während Belastung eine gute Vorhersage bezüglich der Bewegungsleistung und Gehstrecke erlaubt (Green 2002). Anderson et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die in der First-Pass kontrastmittelverstärkten MRT gemessene Unterschenkeldurchblutung bei maximaler Belastung mit einer 6-minütigen Gehstrecke bei pAVK Patienten korreliert. Dabei wird vermutet, dass aufgrund der Messung der Durchblutungsreserve peripherer Muskeln direkt am Erfolgsorgan unter Ausschluss inaktiver Muskelgruppen und intravaskulärem Fluss, die oben angesprochene Diskrepanz zwischen radiologischem Befund und klinischer Symptomatik nicht besteht (Anderson et al. 2009). Ziel der vorliegenden Studie ist es, unter anderem die Erfassung der Durchblutungsreserve der Unterschenkelmuskulatur von verschiedenen Kollektiven, um diese stratifizieren zu können und so gegebenenfalls eine Früherkennung von cruraler Minderdurchblutung im Sinne einer beginnenden pAVK zu ermöglichen, oder Effekte von neuen Therapien auf die Skelettmuskelperfusion zu quantifizieren (Kramer 2008).

Die Bedeutung der Unterschenkeldurchblutung bei der Früherkennung der pAVK wird in einer prospektiven Studie von AGNER (1984) deutlich. Bei einem unselektierten Kollektiv von 70-jährigen Männern und Frauen wird der maximale Blutfluss der Unterschenkelmuskulatur, sowie die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Blutflusses (Time to peak) untersucht und nach zehn Jahren kontrolliert. Die Untersuchung erfolgt anhand der Clearance von ¹³³Xenon, injiziert in den M. tibialis anterior, nach einem Stresstest. Bei den Ergebnissen wird zwischen Geschlecht, dem Vorhandensein von Claudicatio-Symptomen, abnormalen distalen Pulsen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie deren Risikofaktoren differenziert. Ein signifikant verringerter Blutfluss ist bei Männern mit Claudicatio intermittens, Puls Abnormalität, kardiovaskulären Erkrankungen, verminderter Glukose-Toleranz und Rauchen assoziiert. Bei Frauen nur mit verminderter Glukose-Toleranz und Rauchen. Eine signifikante Zeitverlängerung bis zum Erreichen des maximalen Blutflusses (Time to peak) ist hier bei Männern und Frauen verbunden mit Claudicatio intermittens und bei Männern zusätzlich mit Puls Abnormalität, kardiovaskulären Erkrankungen, Rauchen, sowie einem niedrigen Body-Mass-Index. Eine Zeitverlängerung bis zum Erreichen des maximalen Blutflusses bei den untersuchten 70-jährigen beider Geschlechter ist signifikant mit dem Auftreten einer Claudicatio intermittens nach zehn Jahren assoziiert. Der maximale Blutfluss ist zudem ein guter Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität im Verlauf der Studie (Agner 1984).

4.2 Phase I und II

4.2.1 Anamnestisch-klinische Stratifizierung des Patientenkollektivs

4.2.1.1 Aktivitätsscore

Erstes Instrument der anamnestischen Stratifizierung der Kollektive ist der modifizierte Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität. Wie zu erwarten, haben die Sportler dieser Studie einen signifikant höheren Aktivitätsscore erreicht als die Normalpersonen und die Patienten (Tabelle 7). Leicht zu erklären ist dieser Unterschied, wenn man sich auch das Tätigkeitsprofil der Probanden anschaut (Abbildung 9), wo der größte Teil der Sportler eine intensive Bewegung angibt. Selbst innerhalb des älteren Patientenkollektivs gibt einige aktivere Probanden als bei dem Normkollektiv, sodass sich diese im Punktestand kaum unterscheiden. Bei den Normalpersonen handelt es sich hauptsächlich um Studenten, die eine überwiegend sitzende Tätigkeit im Alltag ausüben und nur zum Teil Ausgleichssport betreiben. Einige in dieser Gruppe erreichen so gerade noch die Mindestanforderung für eine ausreichende Bewegung im Alltag. Wichtig für diese Studie ist dies, wenn man bedenkt das aerobes körperliches Training mit einer Veränderungen der Gefäße einhergeht. Martin et al. beschreibt schon 1991 einen von Alter und Geschlecht unabhängigen Effekt von körperlichem Training auf die peripher vaskuläre Kapazität (*Martin, III et al. 1991*). Dazu gehören sowohl makroskopische als auch mikroskopische Adaptationen. Zu den makroskopischen Veränderungen gehören z.B. die gesteigerte arterielle Compliance oder flussvermittelte arterielle Dilatation, während zu der mikrovaskulären Anpassung z.B. eine Zunahme der Gefäßdicke oder die gesteigerte arteriolare endothelvermittelte Dilatation zählen (*Towse et al. 2005*). Dieser Umstand könnte sich somit auf die Unterschenkeldurchblutung auswirken und messbar Einfluss auf die Kontrastmittelkonzentration oder den Einstrom in die Muskulatur nehmen. Der Test bietet eine gute Möglichkeit, um die durchschnittliche körperliche Aktivität im Alltag einzuschätzen und einen ersten Eindruck über den Trainingszustand der Probanden zu erlangen.

4.2.1.2 Einfluss des Alters auf die Durchblutungsreserve

Wie in Tabelle 7 ersichtlich, handelt es sich bei den KHK-Patienten mit einem mittleren Alter von 63 Jahren um ein wesentlich älteres Kollektiv im Vergleich zu den beiden anderen. Das mittlere Alter bei den Normalpersonen beträgt 27 Jahre, bei den Sportlern sogar nur 24 Jahre. Dies ist zum einen auf die Art der Rekrutierung zurückzuführen, da es sich bei den letztgenannten Kollektiven hauptsächlich um Studenten handelt. Zum anderen bedingt durch epidemiologische Faktoren, wie ein Anstieg der Prävalenz der KHK im Alter oder die Abnahme der Anzahl der Leistungssportler mit steigendem Alter. Bei der Auswertung der Ergebnisse müssen daher auch mögliche altersabhängige limitierende zentrale und periphere Faktoren der skeletalen Muskeldurchblutung

bedacht werden. Limitierende zentrale Faktoren spielen jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da es sich in dieser Studie bei der untersuchten Muskulatur um eine relativ kleine Muskelgruppe handelt und wie die Bewegungsanalyse zeigt, der Stresstest mit submaximaler Belastung ohne systemische Auswirkung verläuft. Zu den im Alter veränderlichen peripheren Faktoren, die auf die Blutflussregulation Einfluss nehmen, gehören physikalische und metabolische. Physikalische Faktoren, wie die Abnahme der Gefäßelastizität mit der dadurch bedingten Zunahme des arteriellen Widerstandes sowie die Verringerung der maximal möglichen Vasodilatation. Metabolische Faktoren, zu denen unter anderem eine reduzierte oxidative Kapazität gehört (Lawrenson *et al.* 2003).

Schulte *et al.* untersuchen in einer Studie mittels (blood oxygen level–dependent) BOLD-Kontrast Magnetresonanztomographie altersbedingte Unterschiede der Unterschenkelmuskel Reperfusion bei post-okklusiver Hyperämie von zwei Gruppen. Die jüngere Probandengruppe lässt sich von der älteren unterscheiden. Ein signifikant höhere Hyperämie peak und ein zügiger Rückgang der SI-Kurve zurück zur baseline ist bei dem jüngeren Kollektiv bei allen Unterschenkelmuskeln zu verzeichnen. Die Zeit bis zum Erreichen des Hyperämie peaks (Time to peak) ist jedoch kürzer bei der älteren Gruppe. In die Studie sind nur gesunde Probanden eingeschlossen, die keine Symptome oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Dennoch gibt es keine Befragung oder Untersuchung der körperlichen Aktivität oder Fitness, sodass auch hier zwar altersbedingte Unterschiede der muskulären Blutflussregulation festgestellt werden, aber nicht sicher geklärt ist, ob diese Veränderungen auch abhängig von der sportlichen Aktivität der älteren Probanden sind (Schulte *et al.* 2008). So wie in der oben erwähnten Studie sind bei der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede des maximalen SI-Anstiegs (Peak enhancement) und Time to peak beim älteren Patientenkollektiv im Vergleich zu den beiden anderen Kollektiven in den Ruhemessungen des M. tibialis anterior und M. gastrocnemius medialis zu sehen (Tabelle 21; Tabelle 22; Tabelle 29; Tabelle 30). Beim M. gastrocnemius medialis bleibt dieser Gruppenunterschied des maximalen SI-Anstiegs sogar belastungsabhängig bestehen und das obwohl Normal- und Patientenkollektiv bei der Maximalkraftmessung und der geleisteten Arbeit im MRT-Stresstest sich statistisch nicht unterscheiden lassen (Tabelle 9; Tabelle 17). Allerdings ist, entgegengesetzt zur obigen Studie, der Wert des SI-peaks beim älteren Patientenkollektiv höher und die Zeit bis zum Erreichen des peaks (Time to peak) länger, jedoch ist der belastungsabhängige relative SI-Anstieg bei den jüngeren Sportlern und Normalpersonen größer. Zudem schneiden die Normalpersonen bei dem 2-minütigen Ausdauertest durchschnittlich besser ab als die Patienten. Zu bedenken ist ebenfalls die Verwendung einer anderen Untersuchungstechnik und einem anderen Stresstest, so dass ein Vergleich dieser beiden Studien nur begrenzt möglich ist. Es bleibt also zu bedenken, dass die gemessenen Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv und den beiden anderen Kollektiven zum Teil oder gänzlich altersbedingten Ursprungs sein könnten. So korreliert in der Studie von Anderson *et al.* höheres

Alter mit einer geringeren Gewebepfusion sowie kürzeren Belastungszeit und Gehstrecke bis zum Erreichen von Claudicatio-Symptomen, allerdings in einem Kollektiv von Probanden mit leichter bis moderater pAVK (*Anderson et al. 2009*).

4.2.1.3 Geschlecht

Aufgrund des geringen prozentualen Anteils weiblicher Probanden im Patientenkollektiv von nur 12,5 % erfolgt in dieser Studie keine geschlechtsspezifische Betrachtung der Daten. Da das Augenmerk hier vorwiegend auf der Stratifizierung von Kollektiven mit unterschiedlicher Disposition in Bezug auf Muskelstatus und –durchblutung liegt, werden männliche und weibliche Probanden innerhalb der Gruppen zusammen betrachtet. In zahlreichen Studien zur Durchblutungsmessung am Unterschenkel mittels MRT, auch mit z.T. deutlich unterschiedlichem Verhältnis von männlichen und weiblichen Probanden, wird ebenfalls nicht auf einen möglichen Effekt des Geschlechtes eingegangen. Jedoch gerade die weiter oben beschriebenen im Alter veränderlichen peripheren Faktoren der Durchblutung können geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen. Während bei normal aktiven älteren Männern die belastungsinduzierte hämodynamische Reaktion und vasodilatatorische Kapazität der Beine bei Aktivierung kleiner Muskelgruppen relativ erhalten bleibt, sind diese bei älteren Frauen im Vergleich zu jüngeren Frauen abgeschwächt (*Martin, III et al. 1991, Parker et al. 2008, Ridout et al. 2010*). Ebenso weisen in der Studie von *Anderson et al.* Frauen bei der First-Pass kontrastmittelverstärkten MRT Perfusionsmessung der Unterschenkel Muskulatur einen geringeren Perfusionsindex auf (*Anderson et al. 2009*).

4.2.1.4 Gewicht und Körperfett

Das durchschnittliche Gewicht ist bei den Patienten höher als bei den beiden anderen Gruppen. Die körperliche Aktivität alleine kann nicht der Grund hierfür sein, da es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Patienten- und Normkollektiv beim Aktivitätsscore gibt. Ursächlich hierfür sind vermutlich zwei Gründe. Zum einen die altersabhängige Gewichtszunahme. Zum anderen ist bei Probanden mit KHK davon auszugehen das Adipositas, als starker Risikofaktor einer koronaren arteriellen Erkrankung, überdurchschnittlich häufig vorhanden sein dürfte. Ebenfalls hat das Patientenkollektiv den durchschnittlich höchsten Körperfettanteil, dargestellt in Tabelle 7, obwohl der Anteil an weiblichen Probanden in dieser Gruppe am geringsten ist und Frauen einen durchschnittlich höheren Körperfettanteil als Männer besitzen. Der Körperfettanteil der Sportler ist im Mittel am geringsten und gut durch die vermehrte körperliche Aktivität zu erklären. Eine Studie von *Limberg et al.* untersucht die belastungsinduzierte Veränderung der peripheren Muskeldurchblutung bei jungen, gesunden und übergewichtigen Personen. Das Ergebnis legt nahe, dass die Vasodilatation im Vergleich zum normalgewichtigen Kollektiv

weitestgehend erhalten bleibt (Limberg *et al.* 2010). Die signifikante Korrelation zwischen dem Washout Verhalten einiger Unterschenkelmuskeln und dem Körperfettanteil der Probanden wird gesondert diskutiert.

4.2.2 Sportphysiologische Untersuchung

4.2.2.1 Isometrische Maximalkraft

Die Ergebnisse der isometrischen Maximalkraft zeigen, dass das Sportlerkollektiv sich signifikant von den beiden anderen Gruppen abhebt, deutlicher noch gegenüber dem Patienten- als dem Normkollektiv. Dies ist nicht verwunderlich, da der Großteil der untersuchten Sportler ihren Trainingsschwerpunkt auf den Disziplinen Sprint- und Sprungsport liegen hat und es hierdurch zur Hypertrophie mit Kraftsteigerung der Unterschenkelmuskulatur kommt. Wie schon bei dem Aktivitätsscore lassen sich anhand dieser zehnssekündigen isometrischen Maximalkraftmessung die Normalpersonen und Patienten der Studie nicht stratifizieren. Zu bedenken sind unabhängige körperliche Einflüsse auf das Ergebnis der Maximalkraftmessung, wie z.B. das Alter und das Geschlecht. Das deutlich ältere Patientenkollektiv weist mehr männliche Probanden auf als das Normkollektiv. Die beiden Umstände könnten sich zum Teil gegenseitig aufheben. Die kurzzeitige isometrische Kraftmessung beider Beine bleibt bei der Sportler- und Normalgruppe ohne signifikanten Seitenunterschied. Die Patientengruppe weist hier einen Unterschied beider Beine bei der isometrischen Maximalkraft auf, welcher möglicherweise dispositionelle, alters- oder krankheitsbedingte Gründe haben könnte.

4.2.2.2 Zweiminütiger auxotoner Belastungstest

Eine weitere sportphysiologische Möglichkeit die Probanden zu stratifizieren, ist eine Ausdauerbelastung. Die Ergebnisse der Varianzanalyse des zweiminütigen Ausdauerfestes in den Tabelle 11, 13 und 15 zeigen, dass bei der Auswertung des Festes als Einheit, sich zwar Sportler und Normalpersonen von den Patienten in ihrer Kraftausdauer hervorheben, aber nicht signifikant abweichende Werte untereinander besitzen. Erst wenn erste und zweite Minute getrennt voneinander betrachtet werden, zeigt sich bei den Ergebnissen der zweiten Minute des Belastungstests ein signifikanter Unterschied in den drei verschiedenen Gruppen. Die in der Einleitung geäußerte Hypothese, dass der Muskelstatus bei individueller Disposition zu unterschiedlichen interindividuellen Erwartungswerten der Durchblutungsreserve führt, wird bei zunehmender Ausdauerbelastung hier deutlich gemacht und somit auch die Notwendigkeit eines geeigneten Stresstests zur Stratifizierung.

Im Gegensatz zur zehnssekündigen isometrischen Kraftmessung, werden bei dem Belastungstest intraindividuelle Seitenunterschiede beim Normkollektiv gemessen. Zu vermuten ist auch hier,

dass Muskelstatus und –zusammensetzung sowie Durchblutungsreserve und lokalmetabolische Einflüsse für die unterschiedliche Arbeitsleistung von linkem und rechtem Bein bei einer länger andauernden Belastungsübung ursächlich sind. Zu erwarten wäre jedoch auch ein Seitenunterschied im Patientenkollektiv gewesen, da schon bei der isometrischen Maximalkraft seitendifferente Ergebnisse vorliegen. Wie auch beim Arm ist an eine Mehrbenutzung des dominanten Beines im Alltag und Sport zu denken, die eine verbesserte Ausdauerbelastung zur Folge haben könnte. Bei den Normalpersonen hat zudem ein größerer Teil mit dem rechten Bein mehr Arbeit geleistet als bei den anderen beiden Gruppen, welches sicherlich bei dem Ergebnis mitwirkt. Am geringsten ist der Seitenunterschied zwischen der Arbeit des linken und rechten Beines beim Sportlerkollektiv. Eine Erklärung hierfür könnte auch das im Mittel längere und intensivere Kraftausdauertraining der Sportlergruppe sein, das einen vorbestehenden Seitenunterschied zwischen dominanten und nicht dominanten Bein minimiert. Dennoch ist ein Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Seite nach den Berechnungen nicht auszumachen. Fraglich ist, ob und wie sich dieser Seitenunterschied bei der kernspintomographischen Untersuchung widerspiegelt.

4.3 Phase III und IV

4.3.1 Magnetresonanztomographie

Die dynamisch kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie ermöglicht die nicht-invasive Darstellung der Mikrozirkulation im Gewebe und die Bewertung von mikrovaskulären Veränderungen. Diagnostisch wertvolle Zusatzinformationen werden also gewonnen, wenn sich Gewebe in ihrer Mikrozirkulation unterscheiden oder sich die Gewebepfusion z.B. nach Therapie verändert. Bislang konnten signifikante Unterschiede im Anreicherungsverhalten zwischen verschiedenen zerebralen Läsionen sowie zwischen benignen und malignen Tumoren der Mamma, Zervix, des Knochens und des muskuloskeletalen Systems nachgewiesen werden (Brix *et al.* 1995). Eine Perfusionsstudie der cruralen Muskulatur mittels kontrastmittelverstärkter-MRT von Thompson *et al.* zeigt zudem eine exzellente Reproduzierbarkeit der SI-Kurven eines Probanden untersucht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Thompson *et al.* 2005).

4.3.2 Kinetische Parameter

Bei der Quantifizierung des Blutflusses ist das dynamische Verhalten durch viele Parameter charakterisiert. Semiquantitative Parameter, die in der vorliegenden Studie und auch in anderen Studien zur Beschreibung der Signalintensitäts (SI) Zeit Veränderungen verwendet werden sind:

Anstieg der Signalerhöhung beim Kontrastmitteleinstrom (Wash in), maximale Intensität (Peak enhancement), Steigung des Kontrastmittelausstroms (Wash out) und das Integral. Zeitabhängige Parameter zur Beschreibung von SI-Kurven sind Zeit bis zur maximalen Intensität (Time to peak), Position des Schwerpunktes der Kurve im zeitlichen Verlauf (Mean transit time) und Steigung der Kurve bis zum Zeitpunkt der maximalen Signalintensität (Maximum intensity to time ratio). Relative Veränderungen dieser semiquantitativen Parameter sind indirekt mit den Veränderungen der im Interesse stehenden physiologischen Endpunkte, wie der Perfusion, verwandt und sind gut intraindividuell reproduzierbar (*Galbraith et al. 2002*). Der arterielle Peak des Kontrastmitteleinstroms (Wash in) wird in der vorliegenden Studie als Startpunkt für die Berechnung der zeitabhängigen Parameter der muskulären SI-Kurven verwendet und dient daher nicht zur Charakterisierung des muskulären Blutflusses.

4.3.2.1 MITR

Der Parameter MITR (Maximum Intensity to time ratio) ist ein Maß für die mittlere Anreicherungsgeschwindigkeit bis zu einem Maximalwert der Kontrastmittelanreicherung. Berechnet wird er als Quotient aus Zeit und maximaler Signalintensität über den gesamten Zeitverlauf. Ein Problem bei der Berechnung von MITR in dieser Studie ist die Wahl des Zeitpunktes des Messbeginns, der auf den arteriellen SI-peak festgelegt ist. Dadurch haben einige Probanden des Sportler- und Patientenkollektivs mit sehr steilem und schnellem SI-Anstieg im M. peroneus und M. tibialis anterior nach Belastung einen MITR-Wert von 0, da der SI-peak der Muskeln auf den arteriellen SI-peak fällt und somit auf den Messbeginn. Bei maximaler Verkleinerung des TTP-Wertes auf 0, fehlt jedoch ein SI-Anstieg und somit auch ein aussagekräftiger MITR-Wert, welcher mit in die statistische Auswertung einfließt. Bei den Ergebnissen des M. gastrocnemius wird kein signifikanter Wert gemessen und zusammen mit dem oben beschriebenen Umstand wird der Parameter MITR in vorliegender Studie mit den festgelegten Messpunkten zur Kollektivstratifizierung unbrauchbar. Da MITR in verschiedenen Studien in der Literatur zur Differenzierung maligner und benigner Tumoren Verwendung findet und auch bei der Muskelperfusion wichtige Informationen liefern könnte, sollte dieser wertvolle Parameter nochmals getrennt untersucht, oder in nachfolgenden Studien ein anderer Zeitpunkt des Messbeginns gewählt werden. Eine Möglichkeit wäre der Beginn des arteriellen SI-Anstiegs, allerdings ist dieser sehr uneinheitlich und manchmal fließend, so dass im Vorfeld dieser Zeitpunkt einheitlich definiert werden muss.

4.3.2.2 Time to peak (TTP)

Der Parameter Time to peak bezeichnet die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität. Die zeitliche Kontrastmittelverteilung als Surrogat der Durchblutung wird in

zahlreichen Studien in der Literatur zusammen mit dem maximalen Enhancement dazu herangezogen, um zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden. In dieser Studie charakterisiert der Parameter zusammen mit anderen die Hämodynamik der Muskulatur, im Speziellen die Perfusionsgeschwindigkeit in Ruhe und nach Belastung. Zu erkennen in den Ergebnissen der Tabelle 21, Tabelle 29 und Tabelle 37 des Parameters TTP, ist eine signifikante Abnahme der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität nach Belastung bei allen drei Kollektiven und allen untersuchten Unterschenkelmuskeln. Ein Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Belastung lässt sich dabei allerdings in keinem Muskel feststellen. Hier konnte also für alle Gruppen eine regelhafte belastungsinduzierte Zeitverkürzung bis zum Erreichen des SI-peaks gemessen werden, ohne dass eine Stratifizierung anhand dieser möglich wäre. In Ruhe haben sowohl Sportler als auch Normalpersonen im M. tibialis anterior einen signifikant kleineren Time to peak-Wert als die Patienten und im M. gastrocnemius medialis lassen sich Sportler und Patienten noch durch diesen Parameter trennen. Das Patientenkollektiv hat aber in allen Muskelgruppen im Vergleich zu den beiden anderen Kollektiven einen im Durchschnitt höheren TTP-Wert, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen. Die höheren TTP-Werte der Ruhemessung beim Patientenkollektiv könnte ein Hinweis auf unterschiedliche alters-, krankheitsbedingte oder dispositionelle lokale Gefäßfaktoren sein, wie z.B. der Gefäßwiderstand oder die Gefäßdichte, die Einfluss auf die Einstromgeschwindigkeit des Kontrastmittels und oder dessen Verteilung haben. Die belastungsinduzierte lokale und zentrale Gefäßregulation scheint jedoch keine gruppenspezifischen Auswirkungen auf das Time to peak zu haben, da keine belastungsbedingten Kollektivunterschiede zu messen sind. Die in der Studie von Schulte et al. gemessene kürzere Zeit bis zum Erreichen des Peaks bei der älteren Gruppe s.o., ist hier nicht gegeben, wohl aber eine deutlichere belastungsinduzierte Antwort des TTP beim M. gastrocnemius medialis beim älteren Patientenkollektiv (Tabelle 29). Drei deutliche Unterschiede zwischen den beiden Studien sind aber auch zu bedenken. Zum einen handelt es sich bei der einen Gruppe zwar um ältere Probanden, jedoch sind diese allesamt gesund, zum anderen wird dort keine belastungsinduzierte, sondern eine postokklusive Hyperämie untersucht und zwar nicht mittels dynamisch kontrastmittel verstärkter MRT, sondern mittels BOLD-Kontrast MRT. Allerdings wird auch dort ein Erklärungsansatz über eine endotheliale Dysfunktion oder die erhöhte Einstromgeschwindigkeit des Blutes, bedingt durch eine erhöhte Rigidität der Gefäßwand, geliefert. Eine Studie von Towse et al., in der mittels BOLD-Kontrast MRT die SI des M. tibialis anterior nach einsekündigen maximalen Dorsalextensionen des Fußes gemessen wurde, fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Time to peak Werten trainierter und untrainierter Probanden. Bedacht werden müssen aber auch hier der Unterschied in Untersuchungstechnik und Belastungsart.

4.3.2.3 Peak enhancement (PE)

Die maximale Signalintensität oder Peak enhancement ist in den meisten Studien zu Perfusionsmessungen der Muskulatur der Parameter, welcher als Surrogat der Muskelmehrdurchblutung herangezogen wird. Dabei ist der relative Anstieg der Signalintensität ein Maß für die Zunahme der Perfusion in der Muskulatur als Reaktion auf eine bestimmte Stress- oder Belastungssituation zu sehen. Das PE als relativer Wert muss in dieser Studie differenziert betrachtet werden, da nicht wie in den meisten Studien nur eine einzelne Messung erfolgt ist, oder die Wahl der Untersuchungstechnik den Vergleich aufeinanderfolgender Messungen miteinander erlaubt. Bei den Versuchen in dieser Studie werden zwei aufeinanderfolgende dynamisch kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchungen durchgeführt, jeweils mit einer Applikation von Gd-DTPA als Kontrastmittel. Auch bei gleicher Menge der Bolusapplikation ist die Kontrastmittelkonzentration im Blut aufgrund inkompletter Clearance bei beiden Untersuchungseinheiten unterschiedlich und somit sowohl der absolute Wert als auch der relative SI-Anstieg. Diese Tatsache erklärt auch warum der relative SI-Anstieg nach Belastung einen geringeren Wert aufweist als bei Ruhemessung, wobei jedoch intraindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Muskeln nach Belastung deutlich werden. Für die Auswertung bedeutet dies, dass nicht der relative Singnalintensitätsanstieg vor und nach Belastung miteinander verglichen werden können, sondern die Änderung des relativen SI-Anstiegs, d.h. es wird ein Wechselwirkungseffekt untersucht.

Wie auch beim Time to peak ist beim Peak enhancement in der Ruheuntersuchung ein signifikanter Gruppenunterschied des Patientenkollektivs zu den beiden anderen Kollektiven beim M. tibialis anterior und M. gastrocnemius medialis zu sehen (Tabelle 22, Tabelle 30). Im Gegensatz zum TTP ist beim PE jedoch auch ein belastungsabhängiger Wechselwirkungseffekt beim Vergleich von Patientenkollektiv zum Normal- und Sportlerkollektiv im M. gastrocnemius medialis zu sehen (Tabelle 30). Das bedeutet, im Vergleich zur Ruhemessung ist der belastungsbedingte relative SI-Anstieg im M. gastrocnemius medialis von Sportlern und Normalpersonen höher als der der Patienten und ermöglicht so eine Stratifizierung. Dies korreliert mit den Ergebnissen des zweiminütigen auxotonen Belastungstests in der Voruntersuchung (Tabelle 11). Der M. gastrocnemius medialis, als Teil des M. triceps surae und somit des Hauptmuskels der Plantarflexion, wird bei dieser Belastungstest vermutlich am stärksten beansprucht, welches der Grund für die Korrelation von Arbeitsleistung bei der Ergometrie und Muskelperfusion im MRT sein könnte. Bei der auxotonen Pedalergometrie werden jedoch auch andere Muskelgruppen in unterschiedlichem Ausmaß beansprucht. Trotz des wahrscheinlich interindividuell variablen Belastungsprofils ist bei der Kurvenanalyse mittels Dynavision häufig der SI-Anstieg des M. peroneus am deutlichsten ausgefallen und dies vorallem bei dem

Sportlerkollektiv. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der statistischen Analyse wieder (Tabelle 38). Das Peak enhancement ändert sich belastungsabhängig einzig beim Sportlerkollektiv nicht signifikant (P-Wert 0,125). In diesem Fall bedeutet das einen relativ höheren SI-Anstieg bei generell niedrigeren absoluten SI-Werten nach Belastung. Vergleicht man weiterhin das PE des M. peroneus bei Patienten- und Sportlerkollektiv ist ein signifikanter belastungsabhängiger Wechselwirkungseffekt zu sehen (Tabelle 38). Dieser ist beim Vergleich von Patienten- und Normkollektiv gerade nicht mehr Signifikant (P-Wert 0,059). Anhand des SI-Anstiegs lassen sich auch beim M. peroneus Sportler von Patienten trennen. Towse et al. finden in ihrer Studie ebenfalls gruppenspezifische Unterschiede des SI-Anstiegs des M. tibialis anterior jedoch nach 1-sekündigen Dorsalextensionen im BOLD-MRT. Hierbei ist bei der Gruppe trainierter junger Erwachsener der Anstieg der Signalintensität dreimal so groß wie der einer Gruppe untrainierter gesunder junger Erwachsener. In dieser Studie wird ebenfalls eine 2-minütige Belastungsübung durchgeführt. Nach 2-minütigen dynamischen Dorsalextensionen können bei den MRT-Messungen keine signifikanten Gruppenspezifischen Unterschiede des Arteria poplitea, tibialis anterior und posterior Flusses sowie anderer makrovaskulärer Eigenschaften gefunden werden, obwohl der Arteria poplitea und tibialis posterior Fluss bei der trainierten Gruppe tendenziell größer ist. Eine Signalintensitätsmessung im Muskel wird dort allerdings nicht beschreiben. Der schnelle initiale Durchblutungsanstieg der Muskulatur, wie er nach 1-sekündiger Dorsalextension zu erwarten ist, scheint sich also bei aktiven und nicht aktiven Probanden zu unterscheiden. Die Durchblutungsregulation der Muskulatur nach längerfristiger Belastung spielt jedoch in der vorliegenden Studie eine größere Rolle. Nach einminütiger Belastung sind zunehmend lokalmetabolische und endotheliale Steuerungsmechanismen für die Bedarfsanpassung der Muskeldurchblutung von Bedeutung (s.o.). Diese Regulationsmechanismen scheinen sich beim Patientenkollektiv in dieser Studie von den beiden anderen Kollektiven zu unterscheiden. Ursächlich sind alters- oder KHK-bedingte gestörte lokalmetabolische und endotheliale Dysfunktionen bzw. veränderte makro- und mikrovaskuläre Eigenschaften und Funktionen zu vermuten. Schulte et al. finden in ihrer Studie allerdings eine altersbedingte Verringerung des Hyperämiepeaks aller Unterschenkelmuskeln bei postokklusiver BOLD-MRI Messung. Wegen des unterschiedlichen Versuchsaufbaus und einer anderen Untersuchungstechnik sollte daher in weiteren Studien abgeklärt werden, ob es sich bei den Veränderungen des SI-peaks bei den DCE-MRT Messungen nach Belastung um einen reinen Alterseffekt handelt bzw. diese krankheits- und oder dispositionsbedingt sind (s.o.).

4.3.2.4 MTT

MTT (Mean transit time) misst die mittlere Zeit, die Blut braucht um eine Geweberegion zu durchbluten und entspricht dem Kurvenschwerpunkt. Das bedeutet, gut durchblutete Gewebe werden eine schnellere Kontrastmittelanflutung sowie ein deutlicheres Washout Verhalten zeigen

und somit ergeben sich kleinere MTT Werte. Weniger gut durchblutete Regionen haben eine längere mittlere Transitzeit und daher größere MTT Werte. MTT korreliert somit auch eng mit dem Parameter Time to peak. Die Mehrzahl der Studien, die diesen Parameter verwenden, untersuchen den cerebralen Blutfluss mittels Kernspintomographie, aber auch den myokardialen Blutfluss und die Perfusionscharakteristik von Tumoren. In der vorliegenden Studie wird dieser Parameter auch zur Charakterisierung des peripher muskulären Blutflusses verwendet und versucht, diesen zur Stratifizierung der untersuchten Kollektive zu nutzen. Es zeigt sich eine Abnahme der MTT Werte in den Unterschenkelmuskeln nach Belastung, was die Annahme eine Perfusionssteigerung der Muskulatur bestätigt. Diese Abnahme fällt beim M. gastrocnemius medialis geringer aus, so wie es auch im Vergleich zu den beiden anderen Muskeln zu einem weniger deutlichen SI Anstieg nach Belastung kommt und ist nur beim Patientenkollektiv signifikant (Tabelle 31). Wie bereits oben, unter dem Punkt TTP erwähnt, ist auch die belastungsabhängige Verkürzung der Zeit bis zum Erreichen des Peaks der Sportler und Normalpersonen bei diesem Muskel nicht so deutlich. Das Verhalten dieser beiden Parameter, die die Einstromgeschwindigkeit des Kontrastmittels charakterisieren lässt sich, wie bereits erwähnt, möglicherweise über eine endotheliale Dysfunktion oder erhöhte Rigidität der Gefäßwand erklären. Nicht hierdurch zu erklären ist der Sachverhalt, dass dieses Phänomen nur bei einem der Unterschenkelmuskeln registriert wird. Ebenso schwierig zu erklären ist der Umstand, dass sich MTT und TTP des M. tibialis anterior beim Normalkollektiv nicht so deutlich belastungsbedingt ändern. Ein signifikanter Gruppenunterschied in Abhängigkeit von der Belastung lässt sich aber für MTT und TTP nicht nachweisen.

4.3.2.5 Integral

Integral und Peak enhancement korrelieren eng miteinander. Das Integral ist wie das Peak enhancement ein relativer Wert und dementsprechend zu analysieren (s.o.). Analog zum Peak enhancement lässt sich beim Integral in der Ruheuntersuchung des M. tibialis anterior und des M. gastrocnemius medialis das Patientenkollektiv von den beiden anderen trennen. Beim M. peroneus unterscheiden sich noch Sportler- und Patientenkollektiv voneinander. Dabei sind die absoluten Werte des Integrals aller Muskeln, so wie beim Peak enhancement, höher beim Patientenkollektiv. Der Grund dafür werden zum einen die höheren PE Werte und zum anderen die durchschnittlich geringeren Washout Werte der Patienten sein. Eine mögliche Erklärung für die höheren absoluten Werte von Peak enhancement und Integral (als Korrelat einer Muskelmehrdurchblutung) des Patientenkollektivs in Ruhe, bei gleichzeitig fehlendem Mehranstieg nach Belastung, wäre ein Verlust der Flexibilität der lokalen Durchblutungsregulation oder mikro- und makrovaskuläre Veränderungen. Hierdurch würde es z.B. bei eingeschränkter Autoregulation und Gefäßelastizität zu einer höheren Ruhedurchblutung der Muskulatur kommen, die allerdings nur eine geringere

bedarfsadaptierte Steigerung der Perfusion bei Belastung erlaubt. Nichtsdestotrotz lassen sich Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von der Belastung nicht feststellen.

4.3.2.6 Washout

Wie bereits oben erwähnt, haben die Patienten in dieser Studie durchschnittlich höhere SP2 Werte vor allem in Ruhe, aber auch nach Belastung und somit ein geringeres Washout Verhalten der Unterschenkelmuskeln. Ein signifikantes Niveau erreicht dieser Unterschied beim M. gastrocnemius medialis und M. tibialis anterior (Tabelle 33, Tabelle 25). Die belastungsabhängige Änderung des Washout ist dort bei dem Patientenkollektiv am größten, sodass sogar ein statistischer Unterschied zwischen Sportlern und Patienten beim M. tibialis anterior ermittelt werden kann. In der Studie von Schulte et al. wird bei einem gesunden jüngeren und älteren Kollektiv ein unterschiedlicher postinitialer Kurvenverlauf der T2 SI aller Unterschenkelmuskeln bei einer hyperämisch postokklusiven BOLD-MRT Messung registriert. Eine geringere Abnahme der T2 SI und somit geringeres Washout Verhalten im Kurvenverlauf zeigen dabei die älteren Probanden. Vermutet wird die Aufrechterhaltung des Oxyhämoglobin-Überschusses in der Muskulatur fraglich bedingt durch Einschränkungen der vasomotor Funktion, einem veränderten Blutvolumen oder Änderungen der Zusammensetzung der Muskulatur. Einen ebenfalls anderen postinitialer Kurvenverlauf haben in der Studie von Towse et al. Probanden unterschiedlich aktiver Kollektive, dabei ist die Erholungszeit der in der BOLD-MRT gemessenen SI Kurven nach kurzen Unterschenkelmuskel-Kontraktionen bei der aktiven Gruppe signifikant verlängert. Ein Erklärungsansatz wird in dieser Studie jedoch nicht geliefert. Somit ist auch hier die Frage nach einer trainings-, KHK- und oder altersbedingten Änderung, die im Vordergrund steht.

Eines der interessantesten Ergebnisse dieser Studie ist die Korrelation des Körperfettanteil mit dem Washout Verhalten der Unterschenkelmuskulatur. Eine andere Studie die Körperfettanteil und Muskelperfusionsmessung im MRT zusammen untersuchen, ist mir nicht bekannt, daher fehlt es an vergleichbaren Ergebnissen. Die Menge an intramuskulärem Fettgewebe ist abhängig vom Gesamtkörperfett und auch vom Grad des Trainingszustandes der Muskulatur (*Gallagher et al. 2005, Nakai et al. 2008*). Zu diskutieren wäre also eine Auswirkung des intramuskulären Fettgehalts auf das Washout im Muskel sowohl in Ruhe als auch abhängig von der Belastung. Eine positive Korrelation bedeutet in diesem Fall je höher der Körperfettanteil, desto größer der Wert von Slope 2 und damit ein geringeres Washout. Mehrere Faktoren könnten hierfür ursächlich sein. Erstens eine geringere Durchblutung des Fettgewebes und somit ein verzögerte Abtransport von Kontrastmittel. Zweitens eine Umverteilung von Kontrastmittel aus dem Muskelgewebe ins Fettgewebe.

4.3.2.7 Belastungsmuster der Unterschenkelmuskulatur

Zwischen den einzelnen Probanden weisen verschiedene Muskelgruppen des Unterschenkels in dieser Studie ein unterschiedliches Durchblutungsverhalten auf. Am häufigsten ist dabei die belastungsbedingte Veränderung der Parameter (Signalanreicherung, Time to peak, Washout etc.) im M. peroneus am deutlichsten, gefolgt vom M. tibialis anterior und M. gastrocnemius medialis. Ursächlich sind Unterschiede in Muskelkoordination und –rekrutierung bei der Pedalergometrie. Ament et al beobachten in einer Studie, die die Skelettmuskelperfusion mit einem anderen bildgebenden Verfahren untersucht, dem Positronen Emissions Tomographen, sogar unterschiedliche interindividuelle Anreicherungsmuster bei einer rein isometrischen Plantarflexion. Signalanreicherungen in den Extensoren werden durch Kontraktionen dieser Muskeln in der Relaxationsphase erklärt (Ament et al. 1998). Da es sich in dieser Studie um einen auxotonen Stresstest auf MR PEDALO mit Plantarflexion und –extension handelt, sind individuell unterschiedliche Bewegungsabläufe und Belastungsmuster noch wahrscheinlicher. Seitenunterschiede der Parameterergebnisse beider Beine nach Belastung sind beim Muskel mit den generell geringsten Belastungsbedingten Änderungen, dem M. gastrocnemius, garnicht gegeben. Aber auch bei den beiden anderen untersuchten Muskeln sind Seitendifferente Ergebnisse nach Belastung eher gering. Unterschiede lassen sich nur bei den Parametern Peak enhancement und Integral feststellen. Während im Sportlerkollektiv das Peak enhancement im M. peroneus eine Seitendifferenz aufweist, ist dies bei den Normalpersonen im M. tibialis anterior der Fall. Das Integral bei der Sportler- und Patientengruppe ist im M. tibialis anterior im linken und rechtem Bein signifikant zu unterscheiden. Diese Ergebnisse korrelieren auch nicht mit den in der Voruntersuchung erhobenen Ergebnissen, wo die Patienten signifikant unterschiedliche Werte beider Beine der isometrischen Maxilkraftmessung und die Normalpersonen im Ausdauerbelastungstest aufweisen. Eine Verknüpfung von intraindividueller Kraftausdauer oder Maximalkraft der Unterschenkelmuskulatur beider Beine und der Perfusionsgeschwindigkeit bzw. dem maximalen Perfusionspeak scheinen nicht zu bestehen und es sich hier eher um eine auch intraindividuell unterschiedliche Muskelrekrutierung und Lokalperfusion beider Beine bei der Pedalergometrie handelt.

Mit der Durchblutungsmessung im Muskel nach Belastung könnten intraindividuelle Änderungen des Rekrutierungsverhaltens oder der Bewegungskoordination im zeitlichen Verlauf einer Rehabilitierungsmaßnahme oder im Rahmen eines Trainingsprogramms verfolgt werden.

4.3.3 Nachteile der dynamisch kontrastmittelverstärkten MRT

4.3.3.1 Artefakte

Die in der Studie ausgewerteten MRT-Aufnahmen weisen zum Teil erhebliche Artefakte auf, die durch verschiedene Störfaktoren verursacht werden. Sie können sowohl von dem Patienten, in Form von Bewegungsartefakten, verursacht werden und entstehen durch ungewollte Beinbewegungen und Verschiebungen der Beine aus der ursprünglichen Position, als auch durch Verformung der Beine bei unterschiedlich starkem Auflagedruck der Unterschenkel auf die Spule. Diese Bewegungsartefakte wurden zu einem großen Teil von dem motion correction-tool erfasst und korrigiert, aber in Abhängigkeit von der Stärke der Beinbewegung und -verformung waren unterschiedlich gute Ergebnisse zu verzeichnen. Zum Beispiel Verschiebungen des ursprünglichen Zielgebietes aus der region of interest im Zeitverlauf waren inter- und intraindividuell bei beiden Beinen mehr oder weniger stark gegeben. Mehrere verschiedene Algorithmen standen beim Einsatz des motion correction-tools zur Registrierung der MRT-Perfusionsdatensätze in dieser Studie zur Auswahl. Die subjektiv empirisch besten Ergebnisse waren beim Einsatz eines affine motion correction Algorithmus zu beobachten, der die Bildqualität der SI Kurven erhöhte und die Analyse erleichterte. Die Auswertung von MRT-Perfusionsdaten mit Einsatz einer Software zur Minimierung von Bewegungsartefakten (automatische Registrierung) ist auch in anderen Studien angewandt worden (*Beier HB et al., 2003, Ledermann et al. 2006, Thompson et al. 2005*). Hier ergeben sich zwei Ansätze zur Verringerung von bewegungsabhängigen Artefakten. Zum ersten eine Studie zur objektiven Überprüfung der Parametereinstellung des motion correction-tools, die subjektiv empirisch gewählt wurden. Zum zweiten die Optimierung der motion correction Software zur Verbesserung der Bewegungskorrektur und dadurch Verringerung von Bewegungsartefakten.

Bei den MR – spezifischen Artefakten handelt es sich um Pulsationsartefakte oder Geisterbilder , die durch periodische Bewegungen, wie auch z.B. Pulsschlag oder Atmung entstehen. Chemische Verschiebeartefakte entstehen dadurch, dass Protonen in Fett und Wasser geringfügig unterschiedliche Präzessionsfrequenzen haben. Wenn Fett unmittelbar auf wasserhaltiges Gewebe trifft, so wird die Seite mit geringerer Frequenz hell, die andere entsprechend dunkel dargestellt. Externe Hochfrequenzsignale, wie Radio- oder Fernsehsignale können, wenn sie in einem bestimmten Frequenzbereich liegen, zu erheblichen Bildstörungen führen. Aus diesem Grund werden MRT – Einheiten baulich besonders abgeschirmt. Verschmierungen können die Beurteilung der Aufnahmen stark beeinflussen und eine Auswertung sogar unmöglich machen. Eine Reduktion der Artefakte wird durch Verwendung von Spulen erreicht, die das Signal-zu-Rausch-Verhältniss verbessern und so die Messzeit herabsetzt.

4.3.4 Kontrastmittel

Die Magnetresonanztomographie hat in den letzten Jahren unter anderem durch den gezielten Einsatz von Kontrastmitteln an klinischer Bedeutung gewonnen. MR-Kontrastmittel wirken über ihren Einfluss auf benachbarte Atome und Moleküle und unterscheiden sich demnach von den Röntgenkontrastmitteln. Eine Veränderung der Signalintensität wird durch Beschleunigung der T1- und T2-Relaxationszeiten im Gewebe erreicht, wobei die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Ionen und den Wasserprotonen den dominanten Wechselwirkungsmechanismus darstellt. In der vorliegenden Studie findet das paramagnetische Kontrastmittel Gadopentate Dimeglumine (Gd-DTPA, Handelsname=Magnevist®) Verwendung. Gd-DTPA wird hauptsächlich über renale Ausscheidung eliminiert und es gibt keinen Hinweis auf Metabolisierung. Das absolute Verteilungsvolumen korrespondiert mit dem Volumen der extrazellulären Flüssigkeit (*Krombach et al. 2002*) (*Brix et al. 1991*). Im Blut und Weichteilgewebe besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der mittleren Gd-DTPA-Gewebekonzentration und der T1-Relaxationrate. Die relative Signaländerung ist also direkt proportional zur Kontrastmittelkonzentration im Gewebe (*Brix et al. 1997*). Die Dosierung von Gd-DTPA beträgt in der Mehrzahl der Studien 0,1mmol/kg Körpergewicht, wie auch in dieser Studie. Die Nutzung von Kontrastmittel erlaubt nur limitiert wiederholbare Messungen hintereinander.

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurden lange Zeit als nicht nephrotoxisch angepriesen. Über einen möglichen Zusammenhang des Auftretens von nephrogener systemischer Fibrose und der Verwendung von Gadolinium bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz wurde jedoch erst kürzlich berichtet. Bedacht werden muss also ein mögliches nephrotoxisches und systemisches Risiko beim Gebrauch von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel bei Hochrisikopatienten.

4.4 Software-assistierte Analyse mittels Dynavision

Die Computer-assistierte Analyse von kinetischen MR-Bilddaten gelingt in der vorliegenden Studie mit Hilfe des Softwareassistenten Dynavision. Ermöglicht werden die Darstellung und Auswertung der kontrastmittelbasierten Muskelperfusion. Das Programm findet aber ebenfalls Verwendung bei der Computer-assistierten Diagnostik unterschiedlicher Tumoren, die mit der kontrastmittelunterstützten Magnetresonanztomographie erfasst werden.

Diese Software bildet eine angemessene Plattform zur Anwendung der computerunterstützten Analyse von Physiologie und Rheologie des Blutflusses der Skelettmuskeln des Unterschenkels anhand von Bildparametern. Eine weitergehende Modellierung und Standardisierung der Datenakquisition und -auswertung ist nötig, um eine externe Validität der Daten und eine nicht-invasive Diagnostik der Muskelperfusion basierend auf der Computerunterstützten Auswertung zu ermöglichen.

Das integrierte tool des Kurvenexports erlaubt die weitergehende mathematische Auswertung der Kurve. So können die Daten z.B. über eine Kurvenanpassung (Kurven-fit) mit pharmakokinetischen Modellen zur Konzentrationsänderung von Kontrastmitteln in verschiedenen Geweben oder quantitativen Analyse der Tumervaskularität verglichen werden.

Zum Zeitpunkt der Studie kommt es zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen bis die gewonnenen Daten der MRT Untersuchung an der ILAB-Workstation ausgewertet werden können. Zum einen durch den Transfer der Daten über das PACS auf die Workstation, zum anderen durch die Umwandlung der DICOM Dateien in ein kompatibles DICOM/TIFF Format.

Insgesamt ist Dynavision ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur computerassistierten Analyse von SI-Zeitkurven als Surrogat der Muskeldurchblutung. Eine schnelle und einfache ROI-basierte Messung der Enhancement-Kurven, sowie ihre Interpretation durch vielfältige kinetische Parameter und Einstellungsoptionen werden durch diese Software ermöglicht.

4.5 MR-Pedalo

Mit der Entwicklung von MR-Pedalo ist ein MRT-taugliches Pedalergometer entstanden, welches durch definierte reproduzierbare Muskularbeit eine nicht-invasive Messung der Durchblutungsreserve am Erfolgsorgan mit Hilfe der dynamischen Kernspintomographie ermöglicht. Die stabile Konstruktion ist von großem Vorteil und erlaubt sicheren Halt, so dass auch isometrische Maximalkrafttests von Leistungssportlern mit mehr als 1300 Newton oder auxotone Ausdauer tests über längeren Zeitraum durchgeführt werden können. Dabei bieten die längenverstellbaren Schulterstützen und beweglichen Handgriffe die Möglichkeit, diese der Körpergröße des jeweiligen Probanden anzupassen und so vergleichbare Bedingungen zu schaffen. Die Füße werden durch größenverstellbare Schlaufen fest mit den Fußpedalen verbunden. Die Unterschenkelauf lage ist um 30 Grad abgewinkelt, um den Einsatz von Hilfsmuskulatur zu minimieren, kann aber auch bei Bedarf entfernt werden. Durch den Einsatz von austauschbaren Widerstandsbändern, wie sie auch in dieser Studie Verwendung finden, kann

der aufzubringende Kraftaufwand reguliert werden und der körperlichen Konstitution sowie dem Trainingszustand des Probanden angepasst werden. Mittels Imbusschlüssel kann durch einen kurzen Handgriff die Arretierung gelöst oder festgestellt werden und zwischen isometrischer und auxotoner Kraftmessung gewechselt werden.

Von Nachteil für den Gebrauch als routinediagnostische Anwendung ist die Länge und das Gewicht von MR Pedalo. Trotz der Leichtbauweise, sind zwei Personen nötig um das Pedalergometer zu transportieren. Das Gewicht ließe sich aber durch den Einsatz von noch leichteren Materialien weiter reduzieren. Nachteilig ist ebenfalls das für die Kraftübertragung auf die Kraftmessdose verwendete Kunststoffseil, welches über Umlenkrollen unterhalb des Pedalergometers verläuft. Dieses ist zwar wegen seiner wenig elastischen Eigenschaften und der MRT Tauglichkeit gewählt worden, dehnt sich jedoch nach mehrmaliger isometrischer Kraftmessung aus, so dass über Kürzung mit Hilfe von Schrauben nachjustiert werden muss. Bei der isometrischen Maximalkraftmessung eines Leistungssportlers kam es bei Erreichen der maximalen Kraft zu einem Seilriss und die Messung musste nach Austausch wiederholt werden. Um Dehnungseffekt sowie Gefahr des Einreissens und somit auch das Verletzungsrisiko von Probanden und Patienten zu minimieren, sollte die Kraftübertragung größtenteils über rigide aber bewegliche Elemente erfolgen. Zu erreichen wäre dies z.B. durch langstreckigen Ersatz des Seiles mit starren nur längs beweglichen Stangen unter dem Pedalergometer, oder den kompletten Ersatz des Seiles durch Stangen und Kraftübertragung über Drehschubgelenke.

Wie oben erwähnt, ist eine Körpergrößenanpassung möglich, so dass Probleme nur bei sehr großen oder sehr kleinen Probanden auftreten. Bei der Unterschenkelauflage, die nur in einer Größe vorhanden ist, war es bei wenigen der kleineren Probanden zu einem unbequemen Einschneiden der Kante in die Rückseite der Oberschenkel gekommen. Dieses Problem ließe sich leicht mit unterschiedlich großen Unterschenkelauflagen lösen.

Abschließend stellt das patentierte Pedalergometer „MR Pedalo“ durch seine MRT Tauglichkeit ein hervorragendes Instrument dar, um mittels reproduzierbarem Stresstest mit definierter Muskelarbeit unmittelbar vor dynamisch Kontrastmittelverstärkter oder z.B. BOLD Magentresonanztomographie die Muskeldurchblutungsreserve zu untersuchen. Eine Optimierung ließe sich durch einige kleinere Änderungen, wie sie zum Teil oben beschrieben sind, noch erreichen.

4.6 Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden

4.6.1 Konventionelle Angiographie

Die konventionelle Katheter-basierte Angiographie als „Gold Standard“ ist invasiv und mit steigendem Alter kommt es vermehrt zu unerwünschten Reaktionen und Zwischenfällen. Die Darstellung der distalen Gefäße, die für die rekonstruktive Chirurgie geeignet wären, kann zudem fehlschlagen. Hinzu kommt die Strahlenbelastung und das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, gerade bei diabetischen Patienten mit Niereninsuffizienz, wo die Prävalenz von peripheren Gefäßerkrankungen besonders hoch ist. Deshalb wird die konventionelle Angiographie nun vermehrt eher bei therapeutisch interventionellen Maßnahmen verwendet als bei rein diagnostischen Studien, wo nicht-invasive Verfahren wie die CT-Angiographie und MR-Angiographie zunehmend Verwendung finden.

4.6.2 N-Infrarotspektroskopie

Die N-Infrarotspektroskopie ist ein ebenfalls nicht-invasives Verfahren zur Messung der Sauerstoffsättigung oder auch des Blutflusses der Muskulatur. Vorteilhaft gegenüber der DCE-MRT sind der geringere zeitliche und apparative Aufwand des auch kostengünstigeren Verfahrens. Der weitaus größte Teil des Signals, das von einem NIR-Spektroskop gemessen wird, stammt von der Muskulatur, ähnlich der Oberflächenelektromyographie, jedoch muss dieses auch durch die darüberliegende Haut und Gewebeschichten bevor es das Sensorfeld erreicht. Aus diesem Grund, müssen die NIR Messergebnisse auch einen gewissen Grad an haemodynamischen Signalveränderungen der Haut und des umliegenden Gewebes berücksichtigen (*Inoue-Minakuchi et al. 2002*). Von Nachteil ist auch eine limitierte Eindringtiefe in die Muskulatur. Zudem ist eine Unterscheidung zwischen Myoglobin und Hämoglobin nicht möglich, so dass umstritten ist, welches Globin im Muskel überwiegend gemessen wird (*Kreis et al. 2001*). Es gibt Hinweise, dass die N-Infrarotspektroskopie nicht so sensitiv wie andere MR-Messverfahren zu sein scheint (*Towse et al. 2005*). Der schnellere und preiswertere Einsatz der N-Infrarotspektroskopie geht also nur auf Kosten der Genauigkeit und Messoptionen.

4.6.3 Venen Verschlußplethysmographie

Ähnlich wie die N-Infrarotspektroskopie bietet die Venen Verschlussplethysmographie ein etabliertes, nicht-invasives und kostengünstiges Verfahren der Durchblutungsmessung der Extremitäten ohne größeren apparativen Aufwand. Die Nachteile bei diesem Messverfahren sind jedoch auch vergleichbar. In einer Studie von Wigmore et al. wird die Durchblutungsmessung der unteren Extremität mittels funktioneller MRT mit der Verschlussplethysmographie verglichen und

zeigt eine gute Korrelation der Ergebnisse der beiden nicht invasiven Verfahren. Es werden hyperämische Durchblutungsänderungen der Dorsalextensoren des Unterschenkels nach suprasystolischem Manschettendruck und isometrischen Kontraktionen untersucht. Der Perfusionsbedingte Anstieg der SI-Kurven im anterioren Kompartiment nach isometrischen Dorsalextensionen nimmt dabei linear zu, bis 60 % der isometrischen Maximalkraft erreicht werden, während Kontroll-ROI's im posterioren Kompartiment keine Signalanreicherung registrieren. Diese Studie verdeutlicht, dass das MRT ein geeignetes Werkzeug zur quantitativen und qualitativen Durchblutungsmessung darstellt. Die Verschlussplethysmographie als einfaches nicht invasives und etabliertes Verfahren zeigt hier eindeutige Einschränkungen bei Untersuchungen der regionalen Perfusionsverteilung innerhalb des Muskels, was vor allem bei diagnostischen Fragestellungen limitierend ist (Wigmore *et al.* 2004).

4.6.4 CT- und MR-Angiographie

Dieses Verfahren ermöglicht eine schnelle und exzellente Darstellung des gesamten Gefäßsystems. Vorteile gegenüber der MR-Angiographie, funktionellen MRT sind die höhere Untersuchungsgeschwindigkeit mit dem dadurch gesteigerten Patientenkomfort, eine zurzeit noch höhere räumliche Auflösung sowie die Möglichkeit der Untersuchung von metallischen Arterienstents. Nachteilig sind die Strahlenbelastung, mögliche Artefakte von calcifizierten Arterien und die Notwendigkeit eines potenziell nephrotoxischen Kontrastmittels. Als Screeningmethode für inapparente oder subklinische Gefäßerkrankungen ist sie daher eher ungeeignet.

Deutliche Fortschritte bei der MR-Angiographie der letzten Jahre sind eine höhere Auflösung und schnellere Bilderfassung. Traditionell wird die Time-of-Flight Technik mit schnellen 2D oder 3D Gradientenecho-Sequenzen verwendet, die frisch einströmendes Blut in die Gefäße signalreich darstellt. Dynamische Gadolinium-verstärkte Techniken verbessern die Untersuchungsgeschwindigkeit und die Auflösung kleinerer Gefäße, zudem können funktionelle Aspekte, wie Verzögerungen bei der Gefäßdurchblutung, dargestellt werden. Probleme bei der MR-Angiographie können venöse Überlagerungen sein, die zu diagnostisch unbrauchbaren Bilddaten führen. Hinzu kommt bei der Angiographie, dass es sich nicht um eine Messung direkt am Erfolgsorgan handelt und so subklinische Veränderungen der Muskeldurchblutungsreserve nicht untersucht werden.

4.6.5 BOLD Magnetresonanztomographie

BOLD-Kontrast Magnetresonanztomographie (Blood oxygen level-dependant) beruht auf den unterschiedlichen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin. Während

desoxygeniertes Hämoglobin ein paramagnetisches Molekül ist, hat oxygeniertes Hämoglobin leicht diamagnetische Eigenschaften. Desoxyhämoglobin führt über eine Verlängerung der T2-Relaxationszeit zu einer Signalabnahme im MRT. Bei überproportionalem Anstieg der Durchblutung (z.B. bei gesteigerter Gehirnaktivität) kommt es zu einer relativen Zunahme von Oxyhämoglobin, was zur Erhöhung der Signalintensität in T2 gewichteten Aufnahmen führt. Dieser Effekt wird in einigen neueren Studien in Bezug auf die Muskelperfusion untersucht, z.B. nach körperlicher Bewegung, Ischämie oder bei post-okklusiver reaktiver Hyperämie. Der genaue Ursprung des BOLD-Effektes in der Skelettmuskulatur ist nicht genau geklärt, scheint aber multifaktoriell zu sein. Es wird angenommen, dass das Muskel BOLD-Signal von Änderungen der Kapillarblut und Gewebe Oxygenierung herrührt. Es wurde anhand von Vergleichen mit Routineverfahren gezeigt, dass das BOLD-Signal der Skelettmuskulatur in gewissem Maße mit der Muskelperfusion assoziiert ist und sich daher als Indikator für die peripher vaskuläre Funktion eignet. Dennoch ist die Übertragung dieser an gesunden Probanden gewonnenen Daten auf Patienten mit pAVK schwierig, so dass erst weitere Untersuchungen nötig sind, bis die BOLD-Kontrast Magnetresonanztomographie als diagnostisches Werkzeug der pAVK eingesetzt werden kann (*Ledermann et al. 2006*). Ebenso müssen bei dieser Untersuchungsmethode besonders stark anatomische Einflüsse bei den zu untersuchenden Muskeln bedacht werden. Neben der Kapillardichte kann auch deren Ausrichtung zum Magnetfeld das Untersuchungsergebnis beeinflussen (*Schulte et al. 2008*).

4.6.6 Stresstest vs. postokklusiver reaktiver Hyperämie

Vorteil eines Stresstests gegenüber der postokklusiven reaktiven Hyperämie ist eine fast beliebige Steigerung des Stresses, ohne die zunehmende Unbehaglichkeit der Probanden nach mehr als 5 Minuten Ischämie um höhere Blutflussraten zu erzeugen (*Thompson et al. 2005*). Von Nachteil sind die Beinbewegungen, der etwas höhere Aufwand der Vorbereitung und schwierigere Kontrolle der Reproduzierbarkeit über gleiche Bewegungsmuster und Arbeitsleistung. Für ältere Patienten oder Probanden kann zudem die Ergometrie eine unlösbare Herausforderung darstellen. Unterschiede sind ebenfalls in der Blutflussdistribution zu sehen, da durch aktive Plantarflexion andere Muskelgruppen aktiviert werden als bei der einheitlichen Ischämie des Unterschenkels nach Okklusion. Letztlich bleibt die Wahl abhängig von der Art der Fragestellung, der Probanden und des Versuchsaufbaus.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Eine objektive Erhebung von Daten zur Quantifizierung der peripheren Muskeldurchblutung und Muskeldurchblutungsreserve ist schwierig, und bis vor wenigen Jahren vorwiegend mit invasiven Verfahren erfolgt. Objektive Daten sind dabei für die Früherkennung von diagnostisch schwierigen präklinischen und asymptomatischen Durchblutungsstörungen und somit für die Prävention einer klinisch manifesten behandlungsbedürftigen pAVK von großer Wichtigkeit, um so mehr wenn man bedenkt, dass die pAVK einen systemisch komplexen Krankheitsprozess darstellt, der alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen kann. Herzinfarkt und Schlaganfall sind lediglich unterschiedliche Manifestationsformen derselben Erkrankung. Zudem lassen sich verlässliche Aussagen über den Erfolg eines Trainings oder einer Therapie treffen. Beachtliche Fortschritte, wie eine erhöhte Untersuchungsgeschwindigkeit oder verbesserte Auflösung, in nichtinvasiven Bildgebungsverfahren, wie der CT und MRT, haben viele invasive angiographische Verfahren ersetzt und so die Kosten und Morbidität der Diagnostik gesenkt. Derzeit ist jedoch noch das Screening nach vaskulären Pathologien von asymptomatischen Patienten mittels MRT auf einige wenige Indikationen beschränkt, wie z. B. die Suche nach Aneurysmen bei Risikopatienten. Hinzu kommt auch, dass keine sichere Korrelation zwischen dem Grad der Durchblutungsstörung und der radiologisch nachweisbaren Gefäßpathologie besteht. Eine untersucherunabhängige standardisierte und schonende Messung der Perfusion und Durchblutungsreserve am Erfolgsorgan, der Muskulatur, ist daher wünschenswert. Dies ist auch Anlass und Ziel dieser Studie. Nötig hierfür waren ein nichtinvasives Schnittbildgebendes Untersuchungsverfahren ohne Strahlenbelastung, eine geeignete Methode zur Erzeugung einer definierten Muskularbeit als Stresstest und ein Softwareassistent als Plattform zur objektiven und standardisierten Auswertung der Ergebnisse. Gewählt wurden die kontrastmittelverstärkte Kernspintomographie, welche sich schon in vorherigen Studien als geeignet zur Durchblutungsmessung erwiesen hat, MR-PEDALO, ein eigens entwickeltes MRT-taugliches Pedalergometer und das ebenfalls speziell entwickelte Softwareprogramm Dynavision. Es wurden drei Probandenkollektive mit unterschiedlicher Disposition und Trainingsstatus zur Untersuchung rekrutiert, darunter Leistungssportler, Normalpersonen und Patienten mit bekannter KHK. Zentrale Frage der Untersuchung war, ob sich diese Kollektive durch die Pedalergometrie als Belastungstest und gekoppelt mit der dynamischen Kernspintomographie zur Bestimmung der Durchblutungsreserve stratifizieren lassen und welche Parameter dazu geeignet sind. Aus der Analyse der SI-Kurven als Surrogat der Perfusion ließen sich so Erwartungswerte der Durchblutungsreserve beschreiben und Abweichungen könnten erkannt werden.

In den Phasen I und II wurden das Aktivitätsprofil, die Anamnese und die körperlichen Kenndaten sowie die sportphysiologischen Daten (isometrische Maximalkraft und Kraftausdauer) ermittelt. In Phase III und IV erfolgten die klinische Untersuchung, ausgewählte Referenzuntersuchungen und die

kerspintomographischen Messungen vor und nach Belastung. Die Sportlergruppe hebt sich von den beiden anderen Kollektiven durch höhere Werte beim Aktivitätsscore, bei der isometrischen Maximalkraft und der Arbeit im MRT-Stresstest ab, während sich die Patienten durch ein höheres Durchschnittsalter und geringere Leistung beim Ausdauerbelastungstest abgrenzen. Nur bei alleiniger Betrachtung der zweiten Minute des Ausdauerbelastungstests unterschieden sich alle drei Gruppen signifikant voneinander. Eine analoge Abgrenzung des Patientenkollektivs konnte auch in den Kurvenanalysen der Mm. gastrocnemius medialis et. tibialis anterior bei den Parametern Integral, Peak enhancement, Time to peak und Integral vor Belastung beobachtet werden, jedoch mit zwei Ausnahmen. Bei dem Parameter Time to peak des M. gastrocnemius medialis lassen sich nur die Sportler von den Patienten trennen und beim Washout des M. tibialis anterior haben die Normalpersonen ein signifikant anderes Ergebnis als die Patienten. Eine Korrelation von Ruhedurchblutung und Ausdauerbelastung scheint über dispositionelle, alters- oder krankheitsbedingte Änderungen von lokalmetabolischen oder vaskulär-anatomischen Faktoren zu bestehen. Fraglich bleibt, warum signifikante Änderungen beim M. peroneus nicht oder nur in begrenztem Maße messbar waren. Belastungsbedingte Änderungen der SI-Kurven aller untersuchten Unterschenkelmuskeln konnten regelhaft und bei jedem Kollektiv gemessen werden. Kennzeichnend für die bedarfsadaptierte Mehrperfusion, die Durchblutungsreserve, der Muskeln war die Formung eines frühen spitzgipfeligen Peaks mit initial steilem Kurvenanstieg und merklichem postinitialen Abfall, welches häufig beim M. peroneus am deutlichsten zu sehen war, gefolgt vom M. tibialis anterior und schließlich beim M. gastrocnemius medialis am geringsten ausgeprägt war. Belastungsabhängige Gruppenunterschiede des Patientenkollektivs versus Sportler- und Normkollektiv bestehen bei dem Parameter Peak enhancement des M. gastrocnemius medialis. Zudem läßt sich die Sportlergruppe belastungsabhängig von der Patientengruppe bei dem Parameter Peak enhancement des M. peroneus und bei dem Parameter Washout des M. tibialis anterior signifikant unterscheiden.

Die Methode in dieser Studie liefert erste Hinweise auf eine mögliche Stratifizierung von Probanden mit unterschiedlichem muskulären und vaskulären Status über die Durchblutungsreserve cruraler Muskelgruppen und somit auch ein potenziell präventivdiagnostisches Werkzeug für Durchblutungsstörungen der Unterschenkelmuskulatur oder als diagnostisches Verfahren für das Therapiemonitoring bei der Behandlung derselben. Prospektive Folgestudien mit größeren Probandenzahlen sind allerdings nötig, um die Ergebnisse zu validieren, zudem sollten noch weitere Kollektive miteingeschlossen werden und auf die Altersverteilung geachtet werden. So ist der Vergleich der Muskeldurchblutung des Unterschenkels bei gesunden lebenslang sportlich aktiven und inaktiven Probanden einer älteren Population erforderlich, um einen möglichen Alterseffekt in dieser Studie abzuklären. Es bedarf ebenfalls einer weiteren Standardisierung dieser Methode, wie z. B. bei der Motion correction. Um den wertvollen Parameter Maximum intensity to time ratio in Zukunft nutzen zu können, wäre die Wahl eines anderen Zeitpunktes des Messbeginns oder eine separate Auswertung notwendig.

In dieser Studie konnte die kontrastmittelverstärkte Kernspintomographie als schonendes, nichtinvasives und genaues Verfahren zur Messung der Skelettmuskeldurchblutung bestätigt werden. Mithilfe von MR-PEDALO ist es gelungen, eine zeitnahe, definierte Muskelarbeit zur Ermittlung der Durchblutungsreserve zu erzeugen. Der Softwareassistent Dynavision ermöglicht zudem eine untersucherunabhängige, semiquantitative und reproduzierbare Analyse der SI-Kurven als Surrogat der Perfusion. Insgesamt kann hierdurch die regionale Blutverteilung über dem Muskel untersucht werden. Dies könnte nicht nur nützlich für das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Perfusionsheterogenität und Rekrutierungsmustern der motorischen Einheiten sein (motorische und vaskuläre Einheit), sondern auch Hinweise zur möglichen Umverteilung oder Reorganisation der Muskelperfusion im Alter, nach Training, bei pathologischen Veränderungen oder nach Rehabilitation liefern.

Weitere Aufgabe ist es nun, diese Ergebnisse mit den Stratifizierungsmerkmalen aus den Referenzuntersuchungen (transkutane Sauerstoffmessung, Dopplerdruckmessung etc.) zu korrelieren. Eine Zeitersparnis ließe sich in Zukunft durch Nutzung kürzere Messsequenzen, verbesserten Datentransfer oder leistungsstärkere Auswertungssoftware erreichen. Dies und die Weiterentwicklung von MR-PEDALO wäre sinnvoll, um eine Etablierung des Verfahrens im klinischen Alltag zu ermöglichen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
BOLD	Blood oxygen level-dependant
CRF	Case record file
CT	Computertomographie
DCE	Dynamic contrast enhanced
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FLASH 2D	Zweidimensionaler fast low-angle shot
FMAX	Maximalkraft
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminpentaacetat
Hz	Herz
INT	Integral
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herz Krankheit
M	Musculus
MaxSlope	Maximale Steigung der Kurve
MET	Metabolic equivalent of task
MinSlope	Kleinste Steigung der Kurve
MITR	Maximum intensity-to-time-ratio
MOD	Magneto optical disc
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean-transit-time
MW	Mittelwert
NCC	Normalized cross correlation
NYHA	New York Health Association
PACS	Picture Archiving and Communication System
pAVK	Periphere arterielle Verschuß Krankheit
PE	Peak enhancement
POAD	Peripheral occlusiv arterial disease
ROI	Region of interest
SI	Signalintensität
SP1	Slope 1 (wash-in)
SP2	Slope 2 (wash-out)
SPSS	Superior Performing Software System
SSD	Sum of squared differences
tcpO2	Transcutaner Gewebssauerstoffpartialdruck
TE	Echozeit

TOF	Time-of-flight
TR	Time of repetition
TTP	Time-to-peak

7 Anhang

7.1 Dokumentationsbögen

7.1.1 Modifizierter Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Name: **Größe:** cm **Gewicht:** kg

1) Sind Sie berufstätig (auch Hausfrau) oder in Ausbildung?

- ☐ nein ☐ ja Ihre berufliche Tätigkeit beinhaltet hauptsächlich:
- ☐ sitzende Tätigkeiten (z.B.: Büro, Student,...)
- ☐ mäßige Bewegung (z.B.: Handwerker, Hausmeister, Hausfrau)
- ☐ intensive Bewegung (z.B.: Sportstudent, Wald- und Bauarbeiter)

2) Waren Sie in der letzten Woche zu Fuß unterwegs,

- a) ... auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.?** ☐ nein ☐ ja
- Wenn ja, wie lange sind Sie dabei gegangen? **Insgesamt**Minuten/Stunden

- b) ... zum Spaziergehen?** ☐ nein ☐ ja
- Wenn ja, wie lange waren Sie letzte Woche spazieren?

InsgesamtMinuten/Stunden

3) Sind Sie in der letzten Woche Fahrrad gefahren,

- a) ... zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.?** ☐ nein ☐ ja
- Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **Insgesamt**Minuten/Stunden

- b) ... auf dem Heimtrainer bzw. auf Radtouren?** ☐ nein ☐ ja
- Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **Insgesamt**Minuten/Stunden
-Watt

4) Haben Sie einen Garten? ☐ nein ☐ ja Wenn ja, wie viele **Stunden** haben Sie **letzte Woche** in Ihrem Garten verbracht?

.....**Stunden pro Woche**

Davon warenStunden Gartenarbeit

UndStunden Ruhe und Erholung

5) Steigen Sie regelmäßig Treppen?

☐ nein

☐ ja,Stockwerke,mal am Tag

6) Sind Sie im letzten Monat geschwommen?

O nein

O ja, caStunden im Monat

(reine Schwimmzeit)

7) Haben Sie im letzten Monat Sport betrieben?

z.B.: Jogging (Laufband), Fußball, Handball, Federball, Squash, Gymnastik, Tennis, Tischtennis,
Turnen, Basketball, Volleyball, Leichtathletik (Sprint u. Sprung)

O nein

O ja **wenn ja, welchen Sport**

1. ca. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

2. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

3. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

4 Minuten/Stunden pro Woche/Monat

8) Gehen Sie zu Tanzveranstaltungen und/oder kegeln Sie?

Tanzen: O nein O ja mal / Monatje: Stunden

Kegeln: O nein O ja mal / Monatje: Stunden

9) Betreiben Sie allgemeines Krafttraining?

O nein

O ja

Obere Extremität Minuten/Stunden pro Woche/Monat

Untere Extremität Minuten/Stunden pro Woche/Monat

Vielen Dank

Auswertungsmatrix		Aktivität«			
		»Fragebogen zur körperlichen			
Frage	Aktivität	Punkte für		Ihre wöchentliche	Punkte
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	
2a	Wege zu Fuß	0,7	1,5	3	
2b	Spaziergänge	0,9	1,7	3,5	
3a	Wege per Rad	1	2	4	
3b	Radtouren (16-20 km/h)	1,3	3	6	
	Ergometer (75 Watt)	1	2	4	
	(100 Watt)	1,4	2,7	5,5	
	(150 Watt)	1,8	3,5	7	
4	Gartenarbeit	0,7	1,5	3	
5	Treppensteigen (Stockwerke x Frequenz/d)	0,5(4)	1 (8)	1,2 (10)	
Sport					
6	Schwimmen	1,5	3	6	
7	Walking (etwa 6,4 km/h)	1,3	2,5	5	
	Jogging (etwa 7 km/h)	1,8	3,5	7	
	Dauerlauf (etwa 8 km/h)	2	4	8	
	Gymnastik, Krafttraining	1,1	2,3	4,5	
	Tennis	1,5		6	
	Fußball, Handball, Basketball	1,8	3,5	7	
	Volleyball			5	
	Schilanglauf (7 km/h)			8	
8	Tanzen, Kegeln	0,7	1,5	3	

Gesamtpunkte
davon »Sport«punkte

Beurteilung

30 und mehr Gesamtpunkte

oder

14 und mehr »Sport«punkte

Ausreichend aktiv

15-29 Gesamtpunkte

Mindestforderung erfüllt

Weniger als 14 Gesamtpunkte

Viel zu wenig aktiv

7.1.2 Anamnese

CRF Phase I+ III

Bearbeiter:

Proband Key

SVS/ISCVS Einteilung der Risikofaktoren für die pAVK

1. Diabetes

- ☐ kein/unbekannt
- ☐ Altersdiabetes, ernährungskontrolliert
- ☐ Altersdiabetes, insulin kontrolliert
- ☐ Juveniler Diabetes

2. Tabakkonsum

- ☐ noch nie / seit 10 Jahren nicht mehr geraucht
- ☐ Zur Zeit kein Konsum
- ☐ Zur Zeit Konsum

Konsum in den letzten 10 Jahren / Packyears vorher

Konsum mit mehr als 1 Päckchen pro Tag / Packyears

3. Hypertonie

- ☐ keine Hypertonie bekannt
- ☐ Hypertonie bekannt, aber nicht behandelt
- ☐ Hypertonie mit einem Präparat gut eingestellt

- ☐ Hypertonie mit zwei Präparaten gut eingestellt
- ☐ Hypertoniebehandlung mit mehr als zwei Präparaten erforderlich oder nicht optimal einstellbar

4. Hyperlipidämie

- ☐ keine Hyperlipidämie bekannt
- ☐ Hyperlipidämie bekannt, aber nicht behandelt
- ☐ Hyperlipidämie bekannt und behandelt

5. Herzstatus

- ☐ keine Symptome, keine KHK (koronare Herzkrankheit)
- ☐ KHK ohne Angina pectoris
- ☐ KHK mit Angina pectoris

6. Karotisstenose

- ☐ keine Erkrankung
- ☐ Asymptomatisch; Stenose bekannt
- ☐ TIA
- ☐ Schlaganfall mit bleibendem neurologischen Defizit

7. Weitere allgemeine Symptomatik

- ☐ Ulkusleiden
- ☐ Nykturie
- ☐ Ruhedyspnoe
- ☐ Ödeme
- ☐ Apoplex
- ☐ Belastungsdyspnoe

8. Familiäre Belastung

- ☐ Koronare Herzkrankheit (KHK)
- ☐ Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- ☐ Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

7.1.3 Klinische Untersuchung

Bearbeiter:

Proband Key

9. Blutdruck in mmHg und 10. Pulsstatus

Linker Arm

Rechter Arm

A. Carotis

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Radialis

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Ulnaris

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Femoralis

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Poplitea

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Tibialis posterior

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Dorsalis pedis

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

A. Fibularis

links tastbar ☐ links nicht tastbar ☐ rechts tastbar ☐ rechts nicht tastbar ☐

11. Doppler-Verschlußdruck

A. Tibialis posterior links rechts

A. Dorsalis pedis links rechts

A. Fibularis links rechts

12. Tcp-O2-Messung

Thorax

15 cm unterhalb Patella links rechts

Fußbrücken links rechts

13. Belastungstest und Isometrische Maximalkraftmessung

Widerstandsband Nummer

☐ 1 (minimal) ☐ 2(mittel) ☐ 3 (maximal)

Isometrische Maximalkraft links rechts

Schnellkraft links rechts

Wiederholungen in 2-Minuten links rechts

Arbeit 1. Minute links Arbeit 1. Minute rechts

Arbeit 2. Minute links Arbeit 2. Minute rechts

14. Unerwünschte Reaktionen / Bemerkungen

☐ nein ☐ ja, siehe gesonderte Dokumentation

Unerwünschte Reaktionen

Bemerkungen

7.1.4 Einverständniserklärung Leistungssportler und Normkollektiv

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLOSE
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse

35033 Marburg

Dr. Ronald Leppek
Dienstarzt Radiologie

Telefon: 06421/617576 oder 0171/5776763
Telefon: 06421/2863691 Zentralinformation rund um die Uhr

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

KERNSPINTOMOGRAPHISCHE KENNZAHLEN DER CRURALEN MUSKELDURCHBLUTUNG -
KONDITIONIERUNG UND VERGLEICHENDE KORRELATION DER NICHT-INVASIVEN MESSUNG DER
UNTERSCHENKELDURCHBLUTUNG BEI LEISTUNGSSPORTLERN UND PROBANDEN EINES NORM-
KOLLEKTIVS

Ich, **«Vorname» «Name»**

bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden und habe die Probandeninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn Dr.med. Ronald Leppek, Facharzt für Radiologie, bzw. von Herrn cand.med. Simon Azzam zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Probandeninformation einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Probandeninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

*(Ort, Datum, Stempel und
Unterschrift des Arztes)*

*(Ort, Datum und
Unterschrift des Probanden)*

Videodokumentation der Untersuchung

Im Januar 2004 ist eine Ausweitung der Studie auf mehrere Zentren in Deutschland geplant. Zu diesem Zwecke soll ein breiter Interessentenkreis auf die Untersuchungsmethode aufmerksam gemacht werden.

Es wird beabsichtigt, eine Videodokumentation der Untersuchung für das sogenannte „Patientenfernsehen“ der Philipps-Universität Marburg herzustellen. Zusätzlich sollen Gefäßzentren und Ambulanzen, die der Versorgung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit dienen, sowie Sport-, Trainings- und Rehabilitationszentren mit einer Videodokumentation über das neuartige Messverfahren informiert werden.

Möglicherweise wird anlässlich Ihrer Untersuchung ein Mitarbeiter des universitätseigenen Fernsehstudios anwesend sein und Sie um Erlaubnis fragen, ob Ihre Untersuchung per Video dokumentiert und später für den o.a. Zweck verwendet werden darf.

Bitte teilen Sie uns ggf. Ihren Widerspruch zur Videodokumentation Ihrer Untersuchung mit diesem Formular mit. Im Falle Ihrer Zusage wird Ihnen auf Anfrage eine Kopie der Dokumentation kostenfrei ausgehändigt.

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLOSE
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse, 35033 Marburg

Einverständniserklärung zur Videodokumentation der Untersuchung

KERNSPINTOMOGRAPHISCHE KENNZAHLEN DER CRURALEN MUSKELDURCHBLUTUNG -
KONDITIONIERUNG UND VERGLEICHENDE KORRELATION DER NICHT-INVASIVEN MESSUNG DER
UNTERSCHENKELDURCHBLUTUNG BEI LEISTUNGSSPORTLERN UND PROBANDEN EINES NORM-
KOLLEKTIVS

Ich, *«Vorname» «Name»*

bin damit

☐ *einverstanden*

☐ *nicht einverstanden*

dass meine Untersuchung im Rahmen der oben genannten Studie auf Videoband mit Tonspur dokumentiert wird und zur Information von Personen und Institutionen, die mit der Diagnostik und Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen beauftragt sind, eingesetzt wird.

(Ort, Datum und

Unterschrift des Probanden

7.1.5 Einverständniserklärung Patientenkollektiv

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLOSE
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse, 35033 Marburg

Dr. Ronald Leppek
Dienstarzt Radiologie

Telefon: 06421/617576 oder 0171/5776763
Telefon: 06421/2863691 Zentralinformation rund um die Uhr

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

*NICHT-INVASIVE MESSUNG DER BELASTUNGSINDUZIERTEN DURCHBLUTUNGSÄNDERUNG CRURALER
MUSKELGRUPPEN BEI PATIENTEN MIT ARTERIOSKLEROSERISIKO – KORRELATION DER ISO- UND
AUXOTONISCHEN PEDALERGOMETRIE MIT DER DYNAMISCHEN KERNSPINTOMOGRAPHIE*

Ich, *«Vorname» «Name»*,

bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn Dr.med. Ronald Leppek, Facharzt für Radiologie, bzw. von Herrn cand.med. Iyad Al Haffar zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung der Probandeninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum, Stempel und
Unterschrift des Arztes)

(Ort, Datum und
Unterschrift des Probanden)

Videodokumentation der Untersuchung

Im Januar 2004 ist eine Ausweitung der Studie auf mehrere Zentren in Deutschland geplant. Zu diesem Zwecke soll ein breiter Interessentenkreis auf die Untersuchungsmethode aufmerksam gemacht werden.

Es wird beabsichtigt, eine Videodokumentation der Untersuchung für das sogenannte „Patientenfernsehen“ der Philipps-Universität Marburg herzustellen. Zusätzlich sollen Gefäßzentren und Ambulanzen, die der Versorgung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit dienen, sowie Sport-, Trainings- und Rehabilitationszentren mit einer Videodokumentation über das neuartige Messverfahren informiert werden.

Möglicherweise wird anlässlich Ihrer Untersuchung ein Mitarbeiter des universitätseigenen Fernsehstudios anwesend sein und Sie um Erlaubnis fragen, ob Ihre Untersuchung per Video dokumentiert und später für den o.a. Zweck verwendet werden darf.

Bitte teilen Sie uns ggf. Ihren Widerspruch zur Videodokumentation Ihrer Untersuchung mit diesem Formular mit. Im Falle Ihrer Zusage wird Ihnen auf Anfrage eine Kopie der Dokumentation kostenfrei ausgehändigt.

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLOSE
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse, 35033 Marburg

Einverständniserklärung zur Videodokumentation der Untersuchung

*NICHT-INVASIVE MESSUNG DER BELASTUNGSINDUZIERTEN DURCHBLUTUNGSÄNDERUNG CRURALER
MUSKELGRUPPEN BEI PATIENTEN MIT ARTERIOSKLEROSERISIKO – KORRELATION DER ISO- UND
AUXOTONISCHEN PEDALERGOMETRIE MIT DER DYNAMISCHEN KERNSPINTOMOGRAPHIE*

Ich, *«Vorname» «Name»,*

bin damit

☐ *einverstanden*

☐ *nicht einverstanden*

dass meine Untersuchung im Rahmen der oben genannten Studie auf Videoband mit Tonspur dokumentiert wird und zur Information von Personen und Institutionen, die mit der Diagnostik und Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen beauftragt sind, eingesetzt wird.

(Ort, Datum und
Unterschrift des Patienten

7.2 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Jochen Klose für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit an dem Forschungsprojekt VICORA mitzuwirken herzlich bedanken. Ebenso danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Ronald Leppke für die sorgfältige Heranführung an die Problematik, die wertvollen Ratschläge und die Hilfestellungen bei der Strukturierung der vorliegenden Arbeit.

Intensiv möchte ich mich bei Herrn Dr. Boris Keil bedanken, der mich sachkundig bei der Durchführung meiner experimentellen Datenerhebung am Magnetresonanztomographen unterstützt hat und der mir bei Fragen stets hilfreich zur Seite stand. Mein Dank gilt auch allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für Strahlendiagnostik, welche mich bei der Erhebung meiner Messreihen unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. Sven Kohle und dem MeVis Team für Ihre Hilfe und die Einführung in die Benutzung des Softwaretools Dynavision. Herrn Wilfried Seim und dem Werkstatt Team danke ich für die Reparaturen an MR-PEDALO.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung während meines Studiums und meiner Dissertation bedanken. Ihnen widme ich die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen.

7.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Alfke, Arnold, Auel, Aumüller, Austermann, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Beyer, Bien, Bolm, Braune, Brilla, Christiansen, Czubayko, Daut, Diedrich, Doss, Ehlenz, Eickmann, Eissele, Engenhard-Cabillic, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Gerdes, Giese, Görg, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grzeschik, Hasilik, Happle, Hellinger, Hellwig, Hemmer, Herzum, Hesse, Heufelder, Hoffmann, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kaffarnik, Kern, Klaus, Kleine, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Leppek, Lennartz, Lippert, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Niessing, Noll, Oertel, Pfeiffer, Podszus, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Schacht, Schabel, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schneyer, Schüffel, Schwarz, Seitz, Sesterhenn, Slenczka, Sommer, Steiniger, Steinmetz, Stief, Stiletto, Sundermeyer, Teymoortash, von Wichert, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Wennemuth, Werner, Westermann, Wilke, Wirth, Wolf, Voigt, Zielke

8 Literaturverzeichnis

1. Agner E. *Leg muscle circulation by $^{133}\text{Xenon}$ clearance as a predictor of cardiovascular disease in an aged population.* **Acta Med Scand** 216[1], 47-52, 1984.
2. Ament W, Lubbers J, Rakhorst G et al. *Skeletal muscle perfusion measured by positron emission tomography during exercise.* **Pflugers Arch** 436[5], 653-658, 1998.
3. Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH et al. *Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism.* **J Am Coll Cardiol** 54[7], 628-635, 2009.
4. Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME et al. *The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease.* **J Vasc Interv Radiol** 13[1], 7-11, 2002.
5. Beere PA, Russell SD, Morey MC et al. *Aerobic exercise training can reverse age-related peripheral circulatory changes in healthy older men.* **Circulation** 100[10], 1085-1094, 1999.
6. Beier HB, Janza A, Fröhlich M et al. *Vergleich der Auswertung von MRT-Perfusionsdaten mit und ohne Einsatz einer Software zur Minimierung von Bewegungsartefakten.* **RöFo**, 2003. Thieme.
7. Boushel R, Langberg H, Olesen J et al. *Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green.* **J Appl Physiol** 89[5], 1868-1878, 2000.
8. Bradshaw C. *Exercise-related lower leg pain: vascular.* **Med Sci Sports Exerc** 32[3 Suppl], S34-S36, 2000.
9. Brix G, Hess T. *[Methods in medicine: dynamic magnetic resonance tomography]. Methoden in der Medizin: Dynamische Magnetresonanztomographie.* **Dtsch Med Wochenschr** 120[48], 1671-1672, 1995.
10. Brix G, Schreiber W, Hoffmann U et al. *[Methodological approaches to quantitative evaluation of microcirculation in tissues with dynamic magnetic resonance tomography]. Methodische Ansätze zur quantitativen Beurteilung der Mikrozirkulation im Gewebe mit der dynamischen Magnetresonanztomographie.* **Radiologe** 37[6], 470-480, 1997.
11. Brix G, Semmler W, Port R et al. *Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging.* **J Comput Assist Tomogr** 15[4], 621-628, 1991.
12. Clement DL. *Diagnostic work-up of patients with intermittent claudication.* **Acta Cardiol** 34[3], 141-151, 1979.
13. Creutzig A, Ranke C. *[The instrumental diagnosis of arterial diseases especially of arterial occlusive diseases]. Zur apparativen Diagnostik von Erkrankungen der Arterien insbesondere der arteriellen Verschlusskrankheit.* **Z Gesamte Inn Med** 46[10-11], 395-403, 1991.
14. Degani H, Gussis V, Weinstein D et al. *Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution.* **Nat Med** 3[7], 780-782, 1997.
15. Frey I, Berg A, Grathwohl D et al. *[Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application]. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung.* **Soz Präventivmed** 44[2], 55-64, 1999.
16. Galbraith SM, Lodge MA, Taylor NJ et al. *Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis.* **NMR Biomed** 15[2], 132-142, 2002.
17. Gallagher D, Kuznia P, Heshka S\par et al. *Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose\par tissue.\par.* **Am J Clin Nutr** 81[4], 903-910, 2005.

18. Green S. *Haemodynamic limitations and exercise performance in peripheral arterial disease*. **Clin Physiol Funct Imaging** 22[2], 81-91, 2002.
19. Herzog W. *Muscle function in movement and sports*. **Am J Sports Med** 24[6 Suppl], S14-S19, 1996.
20. Hussain ST. *Blood flow measurements in lower limb arteries using duplex ultrasound*. **Ann R Coll Surg Engl** 79[5], 323-330, 1997.
21. Hutter J, Habler O, Kleen M et al. *Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle*. **J Appl Physiol** 86[3], 860-866, 1999.
22. Inoue-Minakuchi M, Kuboki T, Maekawa K et al. *Signal intensity changes in T2-weighted MR image of the human trapezius muscle upon cold pressor stimulation*. **Dentomaxillofac Radiol** 31[6], 350-354, 2002.
23. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC et al. *Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease*. **J Vasc Surg** 31[4], 670-677, 2000.
24. Katz SD, Maskin C, Jondeau G et al. *Near-maximal fractional oxygen extraction by active skeletal muscle in patients with chronic heart failure*. **J Appl Physiol** 88[6], 2138-2142, 2000.
25. Katzel LI, Sorkin J, Bradham D et al. *Comorbidities and the entry of patients with peripheral arterial disease into an exercise rehabilitation program*. **J Cardiopulm Rehabil** 20[3], 165-171, 2000.
26. Kramer CM. *Skeletal muscle perfusion in peripheral arterial disease a novel end point for cardiovascular imaging*. **JACC Cardiovasc Imaging** 1[3], 351-353, 2008.
27. Kreis R, Bruegger K, Skjelsvik C et al. *Quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of myoglobin de- and reoxygenation in skeletal muscle: reproducibility and effects of location and disease*. **Magn Reson Med** 46[2], 240-248, 2001.
28. Krombach GA, Higgins CB, Gunther RW et al. *[MR contrast media for cardiovascular imaging]*. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr** 174[7], 819-829, 2002.
29. Kuchar O, Kuba J, Tomsu M. *[Measurement of muscle perfusion in the lower extremities using the local xenon 133 clearance method. Normal values and their relation to age]. Messung der Muskeldurchblutung in den unteren Extremitäten nach der lokalen Xenon 133 -clearance-Methode. I. Normalwerte und ihre Abhängigkeit vom Lebensalter*. **Radiol Diagn (Berl)** 13[2], 217-224, 1972.
30. Lawrenson L, Poole JG, Kim J et al. *Vascular and metabolic response to isolated small muscle mass exercise: effect of age*. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 285[3], H1023-H1031, 2003.
31. Ledermann HP, Heidecker HG, Schulte AC et al. *Calf muscles imaged at BOLD MR: correlation with TcPO2 and flowmetry measurements during ischemia and reactive hyperemia--initial experience*. **Radiology** 241[2], 477-484, 2006.
32. Leyk D. *Leyk DKreislauf und Sport - Einstellung und Kontrolle der peripheren Durchblutung*. 1[1], 4-146, 1999. Köln, Sport und Buch Strauß. Sportwissenschaftliche Arbeiten aus dem Bereich Medizin und Naturwissenschaften. Leyk, Dieter and Lötzerich, Helmut.
33. Limberg JK, De Vita MD, Blain GM et al. *Muscle blood flow responses to dynamic exercise in young obese humans*. **J Appl Physiol** 108[2], 349-355, 2010.
34. Martin WH, III, Ogawa T, Kohrt WM et al. *Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function*. **Circulation** 84[2], 654-664, 1991.
35. Messina LM, Brevetti LS, Chang DS et al. *Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: invited commentary*. **J Control Release** 78[1-3], 285-294, 2002.
36. Nakai R, Azuma T, Sudo M et al. *MRI analysis of structural changes in skeletal muscles and surrounding tissues following long-term walking exercise with training equipment*. **J Appl Physiol** 105[3], 958-963, 2008.

37. Pancera P, Prior M, Zannoni M et al. *Micro- and macrocirculatory, and biohumoral changes after a month of physical exercise in patients with intermittent claudication.* **Scand J Rehabil Med** 27[2], 73-76, 1995.
38. Parker BA, Smithmyer SL, Pelberg JA et al. *Sex-specific influence of aging on exercising leg blood flow.* **J Appl Physiol** 104[3], 655-664, 2008.
39. Piiper J. *Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O₂ transfer in muscle.* **Acta Physiol Scand** 168[4], 603-607, 2000.
40. Preim B, Kohle S, Verse O-K et al. *Mehrdimensionale Visualisierung dynamischer Bilddaten am Beispiel der Durchblutungsquantifizierung.* **Proc. SimVis - Simulation & Visualisierung**, 2003. Erlangen.
41. Ridout SJ, Parker BA, Smithmyer SL et al. *Age and sex influence the balance between maximal cardiac output and peripheral vascular reserve.* **J Appl Physiol** 108[3], 483-489, 2010.
42. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER et al. *Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness.* **Med Sci Sports Exerc** , 332-348, 2000.
43. Schmid-Schonbein GW. *A theory of blood flow in skeletal muscle.* **J Biomech Eng** 110[1], 20-26, 1988.
44. Schmidt W. *Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler.* **Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin** 50[11+12], 341-349, 1999.
45. Schulte AC, Aschwanden M, Bilecen D. *Calf muscles at blood oxygen level-dependent MR imaging: aging effects at postocclusive reactive hyperemia.* **Radiology** 247[2], 482-489, 2008.
46. Shaskey DJ, Green GA. *Sports haematology.* **Sports Med** 29[1], 27-38, 2000.
47. Steinacker JM, Liu Y, Hanke H. *Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.* **Dtsch Arztebl** 99[45], A-3018, 2002.
48. Sunder-Plassmann L, Messmer K, Becker HM. *Tissue pO₂ and transcutaneous pO₂ as guidelines in experimental and clinical drug evaluation.* **Angiology** 32[10], 686-698, 1981.
49. Tatli S, Lipton MJ, Davison BD et al. *From the RSNA Refresher Courses: MR Imaging of Aortic and Peripheral Vascular Disease.* **Radiographics** 23 Spec No:S59-78., S59-S78, 2003.
50. Thompson RB, Aviles RJ, Faranesh AZ et al. *Measurement of skeletal muscle perfusion during postischemic reactive hyperemia using contrast-enhanced MRI with a step-input function.* **Magn Reson Med** 54[2], 289-298, 2005.
51. Towse TF, Slade JM, Meyer RA. *Effect of physical activity on MRI-measured blood oxygen level-dependent transients in skeletal muscle after brief contractions.* **J Appl Physiol** 99[2], 715-722, 2005.
52. Volianitis S, Secher NH. *Arm blood flow and metabolism during arm and combined arm and leg exercise in humans.* **J Physiol** 544[Pt 3], 977-984, 2002.
53. Walder CE, Errett CJ, Bunting S et al. *Vascular endothelial growth factor augments muscle blood flow and function in a rabbit model of chronic hindlimb ischemia.* **J Cardiovasc Pharmacol** 27[1], 91-98, 1996.
54. Wigmore DM, Damon BM, Poher DM et al. *MRI measures of perfusion-related changes in human skeletal muscle during progressive contractions.* **J Appl Physiol** 97[6], 2385-2394, 2004.
55. Yang HT, Ogilvie RW, Terjung RL. *Training increases collateral-dependent muscle blood flow in aged rats.* **Am J Physiol** 268[3 Pt 2], H1174-H1180, 1995.